

**Untersuchungen zur prognostischen Wertigkeit der
Konzentration von Hämoglobin, Erythrocyten und der
alkalischen Phosphatase im peripheren Blut sowie
der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
beim hypernephroiden Nierenkarzinom
nach Operation und Bestrahlung**

Otto Frank

1977

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Josef Lissner

Untersuchungen zur prognostischen Wertigkeit der
Konzentration von Hämoglobin, Erythrocyten und der
alkalischen Phosphatase im peripheren Blut sowie
der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beim
hypernephroiden Nierenkarzinom nach Operation und
Bestrahlung.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Otto Frank

aus

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:

Dr. von Lieven

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Lissner

Dekan:

Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

26. Juli 1977



Für die Überlassung der Themas und die freundliche Unterstützung beim Abfassen der Dissertationsarbeit möchte ich Herrn Oberarzt Dr. von Lieven danken.

Herrn Professor Dr. Lissner danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit an der von ihm geleiteten Klinik durchführen zu dürfen.

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
B	Literaturübersicht	3
C	Krankengut	14
D	Untersuchungsmethode	22
E	Auswertung	24
	I Symptomfreie Patienten	24
	II Metastasenpatienten	30
	1) Prognostische Wertigkeit der Bestimmung des Hämoglobin- und Erythrocytengehalts im peripheren Blut, sowie der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beim hypernephroiden Nierenkarzinom	
	2) Einfluß der Strahlentherapie beim hypernephroiden Nierenkarzinom auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die alkalische Phosphatase und das Leberszintigramm	56
F	Diskussion der Ergebnisse	63
G	Zusammenfassung der Ergebnisse	68
H	Literaturverzeichnis	72

A Einleitung

=====

In unserem Jahrhundert ist die Zahl der Krebspatienten scheinbar sprunghaft angestiegen. Aus einer Verlautbarung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahre 1960 geht hervor, daß 19,2 % aller Todesfälle auf Tumoren zurückzuführen sind. Die tatsächliche Zunahme beruht auf der "Krebsinduktion" durch die veränderte Umwelt. Sie ist jedoch weitaus geringer als den Statistiken nach angenommen werden könnte, da Tumoren heute dank der besseren Möglichkeiten häufiger diagnostiziert werden und die erfolgreiche Bekämpfung vieler Infektionskrankheiten, vor allem der Seuchen, zu einer erheblichen Erhöhung der Lebenserwartung geführt hat (Bauer 1963).

Der Anteil der Nierenkarzinome an den Karzinomfällen schwankt zwischen etwa 1 % (Griffith 1949) und 2,2 % (Lucké 1957). Die Hypernephrome stellen mit 75 % die Hauptmasse der Nierenkarzinome (Riches 1951). Bei den restlichen 25 % handelt es sich um adenopapilläre Nierenbeckenkarzinome mit ähnlichem klinischen Verlauf, aber geringerer Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS), fehlendem Glykogenreichtum und anderem mikroskopischem Aussehen.

Als erstes und zumeist auch häufigstes klinisches Zeichen trat nach Angaben mehrerer Autoren (Ochsner 1965, Kaufmann 1966, Warren 1970, Cox 1970, Ochsner 1973) in 32 - 60 % der Hypernephromfälle eine Hämaturie auf, später kam es in 40 - 55 % zu Schmerzen in der Nierengegend, wobei der Tumor in 15 - 40 % tastbar war. Diese drei typischen Symptome, als sogenannte klassische Trias

des Hypernephroms bekannt, traten gleichzeitig in 5 - 15 % der Fälle auf. Daneben kam es recht häufig zu unspezifischen Reaktionen, wie Gewichtsverlust (22 - 46 %), Fieber (13 - 22 %) und Müdigkeit (14 %). Klinisch symptomfreie Hypernephrompatienten wurden in 1 - 21 % der Fälle beschrieben.

B Literaturübersicht

1) Altersverteilung

Die meisten Hypernephrome traten zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr auf. Weber fand 1962 40 % in dieser Altersgruppe und nur 7 % im Alter von 70 und mehr Jahren. Neuere amerikanische Untersuchungen wiesen Verschiebungen ins höhere Alter auf. So ermittelte Cox 1970 nur 29,4 % für das 7. Lebensjahrzehnt und bereits 14,6 % für das achte, Ochsner 1973 27 % bzw. 14 %. Bezeichnend ist, daß die Summe beider Prozentzahlen in etwa konstant ist. Rund ein Viertel aller Hypernephrome wurde von den genannten Autoren bei Patienten zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr gefunden, etwa 20 % bei Patienten zwischen 40 und 49 Jahren und 4 - 6 % für das 4. Lebensjahrzehnt. Bei jüngeren Patienten war der Tumor selten (0 - 3 %). Bei Kindern wurden bisher in der Weltliteratur insgesamt nur etwa 50 Hypernephromfälle beschrieben (Fagan 1970).

2) Geschlechtsverteilung

Wie aus den Arbeiten verschiedener Autoren hervorgeht, erkrankten Männer viel häufiger an einem hypernephroiden Karzinom als Frauen. Die Angaben über die Geschlechtsverteilung reichen von 7 : 3 (Staehler 1959) über eine beinahe Ausgewogenheit von 59 : 41 (Murphy 1961) und 57 : 43 (Weber 1962) zu den deutlichen zahlenmäßigen Unterschieden mit Verhältnissen von 3 : 1 (Ochsner 1965) und 2 : 1 (Warren 1970). In der neuesten Untersuchung von Ochsner (1973) wurde gar ein Verhältnis von 3,5 : 1 angegeben.

3) Tumorlokalisation

Untersuchungen bezüglich der Seitenlokalisation des Hypernephroms zeigten Abweichung zu Ungunsten der linken Niere mit 65 : 35 bei 70 Fällen (Ochsner 1965), 54 : 46 bei 143 Patienten (Cox 1970) bzw. 78 : 22 bei 103 Fällen (Ochsner 1973).

4) Metastasen

Wie alle Karzinome neigt auch das Hypernephrom zur Metastasierung, wobei das Auftreten von Metastasen unter anderem von der Größe des Primärtumors abhängig ist. Beträgt der Durchmesser des Tumors höchstens 5 cm, so ist nur in 7 % der Fälle mit einer Metastasierung zu rechnen; bei einem Durchmesser von 10 cm bereits in 83 % (Weber 1962). Durchschnittlich treten in 70 - 80 % der Fälle Metastasen auf (Staehler 1959, Weber 1962). Als Prädispositionsstellen der Metastasen wurden bezogen auf die Zahl der Metastasenpatienten die Lunge mit ca. 60 %, der Knochen mit 30 % und die Lymphknoten mit 40 % angegeben (Staehler 1959, Weber 1962). Die Mehrfachmetastasierung nahm später vermutlich auf Grund der besseren Therapiemöglichkeiten ab. Ochsner (1965) bzw. Cox (1970) fanden 52,5 % bzw. 37 % Lungenmetastasen, 22,5 % bzw. 30,8 % Metastasen im Knochen und 13,5 % bzw. 17,5 % Lymphknotenmetastasen.

Ochsner bezog 1973 seine Werte auf die Gesamtzahl der Hypernephrompatienten, so daß er natürlich kleinere Werte erhielt, die sich mit den vorgenannten Angaben nicht ohne weiteres vergleichen lassen. Seine Metastasenhäufigkeit betrug 27 % für die Lunge, 13% für den Knochen und 9 % für die Lymphknoten.

Neben den genannten Lokalisationen waren in abnehmender Häufigkeit betroffen (Werte nach Ochsner 1965 - Cox 1970 - Ochsner 1973):

Leber (10 %, 7,7 %, 9 %) Gehirn (5 %, 4,8 %, 4 %)

Haut (12,5 %, 2,8 %, 7 %) Niere (5 %, 0,7 %, -)

Nebenniere (-, 5,6 %, -)

5) Prognose

Die Prognose kann sehr verschieden sein, da sie von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird. Sie hängt einmal ab von der Anamnesedauer: bis zu einem Monat erwiesen sich 50 % der Fälle als prognostisch ungünstig, bis zu 3 Monaten bereits 78,4 %, bis zu 6 Monaten 85,7 %, bis zu 12 Monaten 92,4 % (Paul 1967), zum anderen kann auch das operative Vorgehen zur Verbesserung der Prognose beitragen. Dazu gehört: frühe Unterbindung der art. und vena renalis, vollständige Entfernung des Nierenlagers und der regionalen Lymphknoten (Robson 1969). Nicht zuletzt konnte durch die Anwendung der Strahlentherapie eine höhere Lebenserwartung erreicht werden, wie aus vergleichenden Untersuchungen hervorgeht. Als Beispiel sei hier die Untersuchung von Riches (1950) angeführt: Die 5-Jahres-Heilungsquote betrug ohne Radiotherapie 30 %, mit Strahlentherapie 49 %; die 10-Jahres-Heilungsquote lag ohne Bestrahlung bei 17 %, mit Bestrahlung bei 27 %. Einige Arbeiten scheinen diesem zu widersprechen. Dies lag jedoch daran, daß hier praktisch nur diejenigen Patienten bestrahlt wurden, die große Tumoren, zum Teil mit Kapseldurchbrüchen, aufwiesen, die also von vornherein als prognostisch ungünstig anzusprechen waren.

6) Tumoranämie

Bei der Suche nach einer Erklärung für die tumorbedingten normochromen Anämien entwickelte Chandler 1972 auf der Basis des derzeitigen Wissenstandes folgende Theorien:

- a) Der Tumor führt zur Bildung eines Antierythrocyten-Immunglobulins, das sich durch den Coombs-Test nicht nachweisen läßt und eine teilweise Hämolyse bedingt. (Autoimmunerkrankung!)
- b) Durch nekrotisches Tumormaterial bzw. durch die Tumorzellen selbst wird ein knochenmarksdepressiver Faktor freigesetzt, der zu einer Verminderung der Erythropoeseleistung führt.

Praktisch wird von einer Anämie gesprochen, wenn der Hämoglobingehalt unter 10g % liegt. Bei prätherapeutischen Untersuchungen von Hypernephropatienten in der Mayo-Klinik lagen 1950 50 % der Hämoglobinkonzentrationen unterhalb dieser Normgrenze. Berger (1957) fand signifikant erniedrigte Werte in 23 %, Campbell (1963) in 20 - 30 %, Grabstaldt (1964) in 28 - 50 %, Warren (1970) in 64 % und Cox (1970) in 29 % der Fälle.

7) Polycythämie

In seltenen Fällen hatte der Tumor aber auch eine entgegengesetzte Wirkung. Es kam zur Ausbildung einer Polycythämie mit einem Anstieg des Hämoglobingehalts auf mehr als 18g %, einer Vermehrung der Erythrocyten auf mindestens $6,3 \text{ Mill/mm}^3$ und einem minimalen Häma-

tokrit von 55 % (Ochsner 1965). Barnard fand entsprechend dieser Definition 1961 3 % Polycythämien, Ochsner 1965 1,4 %.

In neuerer Zeit neigen die meisten Autoren dazu, bereits bei Vorliegen von Hämoglobinkonzentrationen von mehr als 16g % von einer Polycythämie zu sprechen. Werte in dieser Größenordnung traten bei Cox (1970) und Ochsner (1973) in je 3 % der Fälle auf.

8) Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)

Die BKS kommt nach der zur Zeit anerkannten Theorie folgendermaßen zustande (Straube 1970):

Plasmafaktoren, auch Agglomerine genannt, zu denen Fibrinogen, Coeruloplasmin und Haptoglobin gehören, werden mit Hilfe eines Supplements an Rezeptoren der Erythrocytenoberfläche gebunden. Die Erythrocytenfaktoren sollen hierbei nur eine untergeordnete Rolle spielen. Diesem senkungsaktiven Vorgang steht ein körpereigenes Hemmsystem gegenüber. Bei Körpertemperatur wird eine S-Lipase aktiviert, die aus einem Proinhibitor, der der α - 1 - Lipoproteid-Fraktion angehört, einen Senkungsinhibitor freisetzt, das Lysolecithin, das im Blut am Albumin gebunden wird und die Bindung der Agglomerine an die Erythrocyten verhindert.

Daneben kann noch künstlich durch niedermolekulare Substanzen die Senkung blockiert werden. Man unterscheidet Vollblocker, zum Beispiel Phenylbutazon und Salicylsäure, die mehrere Agglomerine blockieren, von Teilblockern, wie Kortison und Chlorochin, die nur ein Agglomerin blockieren.

Die Beschleunigung der BKS bei einigen Erkrankungen erklären die Autoren aus der Vermehrung bestimmter

Agglomerine. Bei Karzinomen sind im Plasma Fibrinogen und Coeruloplasmin vermehrt vorhanden (Straube 1970).

Die Ursache für die Zunahme von Agglomerinen können vielfältig sein. Wenn zum Beispiel die Niere als Quelle dieser Veränderung infrage kommt, so konnte nachgewiesen werden, daß außer dem Hypernephrom auch akut fieberige Infektionen der Niere, sowie Infektionen, die mit eingeschränkter Nierenfunktion einhergehen und renale Tuberkulose zu einer erhöhten BKS führen, weshalb sich aus der BKS allein nie eine endgültige Diagnose stellen läßt, sie aber wohl als Kriterium für den Grad und den Verlauf der Erkrankungen dienen kann (Hyman 1950). Das Ausmaß der Beschleunigung beim Hypernephrom hängt wiederum ab

- a) von seiner Malignität, die in etwa mit dem Grad seiner histologischen Entdifferenzierung parallel läuft,
- b) vom Tumorstadium, das sich aus der Größe des Tumors und dem möglichen Kapseldurchbruch ergibt,
- c) von der Metastasierung (Hyman 1950).

Daneben wird sie wohl auch von der Konstitution des Patienten und dem schwer faßbaren Begriff der Disposition beeinflusst.

Von den Karzinomen der Niere, dem adenopapillären Nierenbeckenkarzinom und dem Hypernephrom zeichnet sich vor allem letzteres durch eine starke Beschleunigung der BKS aus (Warren 1970). Es ist ein vom

Tubulusepithel ausgehendes Adenokarzinom und hat nichts mit versprengtem Nebennierengewebe zu tun, wie Grawitz glaubte (Ochsner 1965). Im HE (Hämatoxylin-Eosin)-Präparat sind die typischen pflanzenzellähnlichen, bis auf den Kern scheinbar leeren, in Wahrheit glykogenhaltigen Zellen mit deutlicher Zellmembran zu erkennen (sogenannter clear-cell-type). In der amerikanischen Literatur werden die beiden Nierenkarzinomtypen nicht voneinander getrennt. Jedoch überwiegt der "clear-cell-type" meist deutlich. Bei amerikanischen Untersuchungen von Nierenkarzinomen ergaben sich signifikant beschleunigte BKS-Werte in

76 %	(Böttiger 1960)	79 %	(Arner 1966)
57 %	(Murphy 1961)	66 %	(Warren 1970)
84 %	(Ochsner 1965)	61 %	(Ochsner 1973)
76 - 81 % (Kaufmann 1966)			

Daraus errechnet sich im Mittel ein Anteil von 72 % beschleunigten Werten bei einer oberen Normgrenze von 20 mm/Std.

Das Gegenstück bildet eine Untersuchung von Böttiger (1966), in der nur die Blutsenkungen bei papillären Karzinomen der Niere ausgewertet wurden und nur in 19 % der Fälle signifikant erhöhte Werte festgestellt wurden.

9) Einfluß der Bestrahlung auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

In der Literatur sind alle denkbaren Möglichkeiten

des Einflusses der Bestrahlung auf die BKS beschrieben.

So fanden nach Einwirkung von Röntgenstrahlen Gieseke und Linzenmeier u.a. eine Senkungsbeschleunigung. Von Miculicz-Radecky, Risse und Pohle beobachteten dagegen eine Verlangsamung (Zitat nach Montag 1948). Zahlreiche Autoren berichten über geringe, wechselnde, nicht gesetzmäßige Schwankungen, so daß eine einheitliche Beurteilung noch nicht gegeben ist. Montag selbst fand in seiner Untersuchung von 250 postoperativen symptomfreien Tumorpatienten mit normaler bzw. geringfügig beschleunigter BKS vor der Bestrahlung in 94 % keine Veränderungen von mehr als 33 %. Nur 3,6 % zeigten Beschleunigung oder Verlangsamung (Montag 1948).

Detailliertere Angaben bezüglich der Methode und der Ergebnisse sind in einer neueren Untersuchung von Weishaar (1962) enthalten. Er führte seine Untersuchung bei Patientinnen mit nicht operierten Kollumkarzinomen durch. Bei zwei verschiedenen Bestrahlungsmethoden ermittelte er stark abweichende Ergebnisse: So fand er z.B. bei Radium- und kurzzeitiger Röntgenbestrahlung im Normbereich von 0 - 15 mm/Std. in 55 % der Fälle konstante Werte und in 45 % Verschlechterungen, dagegen bei Radium- und fraktionierter Röntgenbestrahlung 25 % unveränderte und 75 % beschleunigte Werte, wobei Abweichungen von mehr als 20 % als verändert betrachtet wurden.

Das beweist die Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der Art und Weise der Bestrahlung; daneben hängt sie aber auch noch ab von

der Schwere des Krankheitsbildes,
der Art der Erkrankung,
der Disposition und Konstitution des Kranken
und
der Höhe der Gesamtdosis (Montag 1946).

Diese Fülle von Variablen erschwert natürlich den Vergleich verschiedener Untersuchungen sehr erheblich und schränkt die Möglichkeit von allgemeingültigen Aussagen ein.

Weishaar (1960) ermittelte in seiner Untersuchung im Wertebereich von 0 - 15 mm/Std. 40 % konstante BKS-Werte und 60 % Verschlechterungen, zwischen 16 und 45 mm/Std. blieben 27 % der Werte unbeeinflusst, 24 % verlangsamten sich, 49 % beschleunigten. Im Bereich über 45 mm/Std. verschob sich das Bild deutlich zugunsten der Verbesserungen, die 54 % betrugen, ein Viertel der Werte blieb unverändert, nur noch 21 % verschlechterten sich weiter.

10) Einfluß der Bestrahlung auf die Leber

Ingold (1965) befaßte sich mit den Folgen einer Leberganzbestrahlung nach Ovarkarzinomen und Lymphogranulomatose. Dabei trat 2 - 6 Wochen nach Abschluß der Bestrahlung eine "Bestrahlungshepatitis" auf, die beim Vorliegen folgender Kriterien diagnostiziert wurde: Entwicklung einer signifikanten Änderung der Leberfunktionsteste, Entwicklung einer vorher nicht bestandenen Heptatomegalie und eines

Aszites. In sieben Fällen wurde zusätzlich eine histologische Untersuchung nach Nadelbiopsie vorgenommen.

Von 40 Patienten zeigten 13 die genannten Veränderungen, drei davon starben an Metastasen, drei an radiologisch bedingter Leberinsuffizienz, zwei trugen bleibende Leberschäden davon und bei fünf Patienten bildeten sich die Leberschäden größtenteils wieder zurück. Die Stärke der Veränderungen war dabei in etwa proportional zur applizierten Dosis, wobei bis 3500rad 75 % der Patienten keine Dauerschäden davontrugen.

Finney untersuchte 1973 den Wert der Strahlentherapie für die Hypernephrombehandlung. Dazu teilte er in einem Versuch 100 Patienten in zwei Gruppen ein mit geradem bzw. ungeradem Geburtsdatum. Eine Gruppe (49 Patienten) wurde nur nephrektomiert, die 2. Gruppe (51 Patienten) operiert und bestrahlt. Die Berechnung der 5-Jahres-Heilungsquote ohne Radiotherapie ergab 44 %, mit Radiotherapie jedoch nur 36 %. Daraufhin analysierte er die Todesursachen, dabei ergab sich folgendes:

von 26 Patienten ohne Bestrahlung starben 16 an Metastasen, 8 an Lokalrezidiven und zwei wegen anderer Ursachen,
von 29 Patienten mit Bestrahlung starben 14 an Metastasen, 5 an Lokalrezidiven; bei 10 (!) Patienten wurden andere Todes-

ursachen festgestellt: 3 x Herzversagen, 2 x ein anderer Tumor, ein Selbstmord und vier Todesfälle auf Grund von strahlungsbedingter Leberinsuffizienz innerhalb von 5 Monaten nach Abschluß der Bestrahlung eines rechtsseitigen Hypernephroms.

Wegen des geringen Einflusses der Radiotherapie auf die Metastasierung und der schwerwiegenden Leberschäden lehnte er eine Bestrahlung bei Hypernephrompatienten grundsätzlich ab.

11) Alkalische Phosphatase

Abweichungen des alkalischen Phosphatase-Gehalts im Blut von Hypernephrompatienten wurde lediglich von Warren (1970) bestimmt. Er fand prätherapeutisch in 36 von 60 Fällen (= 60 %) einen erhöhten Serumspiegel der alkalischen Phosphatase, ohne daß Metastasen nachweisbar waren.

C K r a n k e n g u t

=====

Von den 220 registrierten Patienten mit Hypernephrom der Klinik u. Poliklinik für Radiologie der Universität München aus den Jahren 1968 bis März 1975 erwiesen sich 91 Fälle auf Grund des Vorhandenseins von mehreren Blutbilduntersuchungen als auswertbar.

Bei der Altersverteilung der Hypernephromfälle ergab sich das Maximum bei den 61 bis 70-jährigen Patienten, mit 44 %, an 2. Stelle standen Patienten im 6. Lebensjahrzehnt mit 30 %; je 10 % der Hypernephrompatienten waren zwischen 31 und 40 Jahre, sowie zwischen 41 und 50 Jahre alt. Patienten unter 31 Jahren waren nur zu 2 %, Patienten über 70 Jahre zu 4 % vertreten. Der daraus errechnete Mittelwert betrug 56 Jahre, lag also unterhalb des Maximums der Altersverteilung; die Standardabweichung betrug 11 Jahre (Tabelle 1).

Die Verteilung entspricht damit den Literaturangaben, wenn auch der amerikanische Trend zum häufigeren Erkrankungsanteil von über 70-jährigen Patienten nicht bestätigt werden konnte.

Bei der Geschlechtsauszählung wurden 49 weibliche Patienten (= 54 %) und 42 männliche Patienten (= 46 %) gefunden (Tabelle 2). Im Gegensatz hierzu wurden in der Literatur meist mehr männliche als weibliche Hypernephrompatienten registriert. Die Ursachen für dieses abweichende Ergebnis sind nicht bekannt.

Tabelle 1: Altersverteilung der Hypernephrompatienten
(91 F.)

Alter (Jahre)	Zahl der Patienten	%
21 - 30	2	2 %
31 - 40	9	10 %
41 - 50	9	10 %
51 - 60	27	30 %
61 - 70	40	44 %
71 - 80	4	4 %

M = 56 Jahre

σ = 11 Jahre

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung der Hypernephrompatienten
(91 F.)

Geschlecht	Zahl der Patienten	%
männlich	42	46 %
weiblich	49	54 %

Bei der Seitenlokalisation des Tumors wurde ein etwas häufigerer Befall der linken Niere festgestellt und zwar bei 49 Patienten (= 54 %) gegenüber 42 (= 46 %) mit Erkrankung der rechten Niere (Tabelle 3). Diese geringe Seitendifferenz wird durch Untersuchungen anderer Autoren bestätigt.

Die Nephrektomie (OP) steht mit 97 % an der Spitze der therapeutischen Maßnahmen; 3 % der Patienten waren bereits bei der Diagnosestellung inoperabel und wurden lediglich bestrahlt; 90 % erhielten eine postoperative Radiotherapie, 62 % wurden präoperativ bestrahlt, davon 36 % kurzzeitig (2 Tage) und 26 % über einen längeren Zeitraum (knapp 4 Wochen) (Tabelle 4).

Die genaue Einteilung in allen aufgetretenen Kombinationen von Vorbestrahlungen, Nephrektomie und Nachbestrahlungen ist in Tabelle 4 b dargestellt.

Tabelle 3: Seitenlokalisation der Hypernephrome (91 F.)

Lage	Zahl der Patienten	%
links	49	54 %
rechts	42	46 %

Tabelle 4: Therapie bei Hypernephrompatienten (91 F.)

a)	Therapie	Zahl der Patienten	%
	Nephrektomie (OP)	88	97 %
	postop. Radiotherapie (RT)	82	90 %
	präop. Radiotherapie	56	62 %
	kurz (k)	33	36 %
	lang (l)	23	26 %

b)	Therapie	Zahl der Patienten	%
	- OP - RT	32	35 %
	k RT - OP - RT	32	35 %
	l RT - OP - RT	18	20 %
	l RT - OP	5	6 %
	RT	3	3 %
	k RT - OP	1	1 %

Metastasen waren bei 44 % der Patienten vorhanden, in 7 % der Fälle lag ein verdächtiger Befund vor und in 49 % konnte bis zum Zeitpunkt der Auswertung keine Metastasierung nachgewiesen werden, was aber natürlich ein späteres Auftreten von Metastasen nicht ausschließt, vor allem da bei manchen Fällen der zeitliche Abstand zwischen Nephrektomie und Auswertung relativ gering ist (Tabelle 5). Alle Fälle ohne Metastasennachweis - unter Ausklammerung der in Tabelle 5 genannten dringenden Verdachtsfälle - werden im folgenden als symptomfreie Patienten bezeichnet, wobei sich dieser Ausdruck auch ohne ausdrücklichen Hinweis stets auf den Zeitpunkt der Auswertung bezieht.

Tabelle 5: Metastasenhäufigkeit (91 F.)

Metastasen	Zahl der Patienten	%
vorhanden	40	44 %
fraglich	6	7 %
z.Z. keine	45	49 %

Insgesamt wurden 61 Metastasenlokalisationen bei 40 Patienten festgestellt. Der Knochen war bei 45 % der Metastasenpatienten befallen, die Lunge bei 40 %, die regionären Lymphknoten bei 30 %. Ein Rezidiv trat immerhin bei 15 % auf. Daneben metastasierte der Tumor in absteigendem Maße in die Leber, die kontralaterale Niere, ins Gehirn, in die Haut und in die Nebenniere (Tabelle 6). Die Zahlen stimmen in etwa mit denen anderer Untersuchungen überein mit Ausnahme der großen Rezidivhäufigkeit, die sich zum Teil dadurch erklären läßt, daß in einigen Fällen eine Radikaloperation nicht mehr durchführbar war.

Wesentlich schwieriger gestaltete sich die Auswertung bezüglich des Zeitpunkts der Metastasenfeststellung. Die vier Zeiträume in Tabelle 6 wurden willkürlich aufgestellt und gestatten deshalb nur eine grobe Orientierung und dies auch nur bei den zahlenmäßig häufigen Metastasen des Knochens, der Lunge und der Lymphknoten. Präoperativ bis 6 Monate postoperativ traten etwa die Hälfte aller Metastasen auf, wobei die Zahl der Lymphknotenmetastasen verständlicherweise besonders hoch war. 6 - 15 Monate nach der Nephrektomie wurden etwa 20 % der Metastasen festgestellt. Auch hier lag der Anteil der Lymphknotenmetastasen mit 25 % noch über dem Durchschnitt. Zwischen 16 Monaten und 4 Jahren postoperativ traten 17 % der Knochen- und 6 % der Lungenmetastasen auf, zwischen 4 und 6 Jahren 11 % der Knochen- und 25 % der Lungenmetastasen. Bezeichnend ist der starke Rückgang der Lymphknotenmetastasen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß etwa 70 % der Metastasen innerhalb von 15 Monaten nach der Nephrektomie auftraten, die Metastasenneigung aber dann die nächsten vier Jahre lang praktisch konstant blieb.

Tabelle 6: Metastasenlokalisation und Zeitpunkt der Metastasenfeststellung (40 Fälle/35 Fälle)

Metastasenhäufigkeit			Zeitpunkt der Metastasenfeststellung				
Metastasen- lokalisation	Anzahl d. Metastasen- lokalisation	% bezogen auf alle Pat. (35)	Met.pat. (40)	präop-6 Mo.postop. Zahl d. Patienten	6Mo-15 Mo Z. d. P.	16Mo-4J. Z.d.P.	4J.-6J. Z.d.P.
Knochen	13	21 %	45 %	10	3	3	2
Lunge	16	19 %	40 %	8	3	1	4
Lymphknoten	12	14 %	30 %	8	3	-	1
Rezidiv	6	7 %	15 %	1	1	3	1
Leber	3	4 %	8 %	-	1	-	2
Niere	2	2 %	5 %	1	-	1	-
Gehirn	2	2 %	5 %	1	1	-	-
Haut	1	1 %	3 %	1	-	-	-
Nebenniere	1	1 %	3 %	1	-	-	-
Gesamt	61	72 %	152 %	31 (51 %)	12 (20%)	6 (13%)	10 (16%)

3 Untersuchungsansatz

Bei der Auswertung des Krankenguts wurden in erster Linie die bei den Kontrolluntersuchungen bestimmten Blutwerte herangezogen:

Blutkörperchenausbreitungsgeschwindigkeit (BKZ)	
Hämoglobinkonzentration	(Hb)
Erythrocytengehalt	(Ery) und
alkalische Phosphatase	(AP)

Zu diesem Zweck wurden die Patienten in zwei getrennte Gruppen eingeordnet. Die eine Gruppe blieb nach Nephrektomie und etwaiger Bestrahlung bis zum Zeitpunkt der Auswertung symptomfrei, bei der anderen traten Metastasen oder Rezidive auf.

Eingeteilt wurden die Blutwerte:

- 1) entsprechend ihrer Größe
- 2) entsprechend dem Auftreten signifikant veränderter Werte durch Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichungen ($\bar{x}$), wobei Unterschiede zum Mittelwert von mehr als 2 $\bar{x}$ als signifikant angesehen wurden,
- 3) erfolgte wegen der besonderen Bedeutung der Blutzeichnung bei Metastasenpatienten eine differenzierte Einteilung der BKZ-Werte entsprechend dem Zeitpunkt der Bestimmung in 3 Untergruppen:
 - a, BKZ-Werte die vor Ausbreitung eines Metastasenverdachts bestimmt wurden,
 - b, BKZ-Werte bei Ausbreitung eines Metastasenverdachts,
 - c, BKZ-Werte zum Zeitpunkt der Metastasenfeststellung.

Zusätzlich zu der genannten tabellarischen Aufgliederung der Blutwerte wurden noch mehrere graphische Darstellungen angefertigt, die die Aussagen der Tabellen veranschaulichen und ergänzen sollen. Außerdem wurde der Einfluß der Strahlentherapie auf die BKS und die Leber untersucht.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, herauszufinden, ob ein Zusammenhang besteht zwischen den Veränderungen der Blutwerte und dem Auftreten von Metastasen oder Rezidiven, insbesondere ob an Hand der Bewegung bestimmter Blutwerte vor dem Auftreten von Metastasen der Verdacht auf eine bevorstehende Metastasierung ausgesprochen bzw. eine solche mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen bestimmten Zeitraum ausgeschlossen werden kann.

E A u s w e r t u n g =====

Die Einteilung der 85 ausgewerteten Krankengeschichten in die unter B erwähnten großen Gruppen ergab folgendes Bild: 43 Patienten, das sind 53 %, blieben bei weiteren Untersuchungen symptomfrei, 40 Patienten oder 47 % zeigten Metastasen oder (selten und) Rezidive (Tabelle 7).

I. Symptomfreie Patienten

1) Hämoglobin (Hb)

Die Mittelwerte der Hämoglobinkonzentrationen pro Fall wurden:

- a) in 5 Wertegruppen eingeordnet um eventuelle Schwerpunkte in der Verteilung deutlich zu machen und Vergleiche mit Literaturangaben ziehen zu können,
- b) untersucht auf Vorkommen signifikant veränderter Werte nach Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung.

Als Ergebnis ist festzuhalten, daß bei Symptomfreiheit erwartungsgemäß keine signifikanten Anämiefälle vorlagen; ebenso konnte kein Fall mit signifikant erhöhtem Hämoglobingehalt festgestellt werden. Die Werte lagen ausschließlich im Bereich zwischen 10 und 16g % Hb mit einem Mittelwert von 13,1g % und einer Standardabweichung von 2,3g % (Tabelle 8).

Tabelle 7: Einteilung der Krankengeschichten

Patienten	Zahl d. Pat.	%
ausgewertete Fälle	65	100 %
symptomfreier Verlauf	45	55 %
Metastasen, Rezidive	40	47 %

Tabelle 8: Auswertung der Hämoglobinkonzentrationen
bei symptomfreien Patienten (44 Fälle)

Hb	Zahl d. Pat.	%
< 10 g %	0	0 %
10 - 13 g %	25	57 %
13,1 - 16 g %	19	43 %
> 16 g %	0	0 %
erhöht: > 17,7 g %	0	0 %
erniedrigt: < 8,5g%	0	0 %

Hbm = 13,1 g %

G = 2,3 g %

2) Erythrocyten

Die Erythrocytenmittelwerte wurden entsprechend den Angaben in der "Laboratoriumsdiagnostik" von Deutsch-Geyer (1969) ausgewertet.

Danach galten als Normalwerte:

3,6 - 5,0 Mill.Erythrocyten/mm³ bei Frauen und
4,2 - 5,5 Mill.Erythrocyten/mm³ bei Männern.

Es zeigten sich, daß bei symptomfreien Patienten in 8 % der Fälle der mittlere Erythrocytengehalt im Blut signifikant vermindert war; dagegen konnte in keinem Fall eine signifikante Erhöhung der Erythrocytenzahlen diagnostiziert werden. Die Mittelwerte lagen mit 4,0 Mill./mm³ bei Frauen und 4,4 Mill./mm³ bei Männern im Normbereich. Die relativ große Standardabweichung von 0,5 Mill. Erythrocyten/mm³ Blut brachte es aber mit sich, daß in 46 % der Fälle zumindest ein Wert erniedrigt war; jedoch konnte nur in 3 % eine signifikante Erhöhung bei einem Wert festgestellt werden (Tabelle 9).

Bei der Suche nach den Ursachen der drei Fälle mit signifikant erniedrigten Erythrocytenzahlen ergab sich ein Fall mit primärem Magenkarzinom und ein Fall mit extrem niedrigen postoperativen Werten. Der dritte Fall bot keine Anhaltspunkte zur Ätiologie.

Tabelle 9: Auswertung der Erythrocytenzahlen bei
symptomfreien Patienten (39 Fälle)

Zahl	Mittelwerte		Einzelwerte	
	Zahl d.Pat.	%	Zahl d.Pat.	%
♀ < 5,6 Mill.	3	8 %	10	46 %
♂ < 4,2 Mill.				
♀ > 5,0 Mill.	0	0 %	1	3 %
♂ > 5,5 Mill.				

$$\text{♀ Ery}_m = 4,0 \text{ Mill/mm}^3$$

$$\text{♂ Ery}_m = 4,4 \text{ Mill/mm}^3$$

$$\sigma = 0,5 \text{ Mill/mm}^3$$

3) BKS

Die Mittelwerte der BKS-Werte pro Fall wurden in 3 Wertegruppen eingeordnet, um die Verteilung deutlich zu machen. Außerdem wurden durch statistische Analyse die signifikant beschleunigten Werte ermittelt.

Wie aus Tabelle 10 zu ersehen ist, befanden sich 86 % der BKS-Werte zwischen 1 und 20 mm/Std. mit einem Mittelwert von 11/25 und einer Standardabweichung von 6,5 mm in der ersten Stunde. Dabei ergab sich 1 Fall (= 3 %) mit ungeklärter signifikant beschleunigter Blutsenkung von mehr als 24 mm/Std. 14 % der Werte lagen über 20 mm/Std. Ursachen hierfür konnten nicht nachgewiesen werden. Nicht einbezogen in diese Auswertung wurden Blutsenkungen, die infolge anderer blutsenkungsbeschleunigender Erkrankungen nicht beurteilbar waren; außerdem Werte während einer Strahlenbehandlung und bis maximal 8 Wochen danach, da diese sich zum Teil wesentlich von den übrigen Werten abhoben und das Ergebnis verfälscht hätten. Sie wurden gesondert betrachtet.

Tabelle 10: Auswertung der BKS bei symptomfreien
Patienten (45 Fälle)

BKS (mm/Std.)	Zahl d. Pat.	%
nicht beurteilbar	8	18 %
auswertbar	37	82 % (100 %)
< 10	16	43 %
10 - 20	16	43 %
> 20	5	14 %
beschleunigt > 24	1	3 %

$$BKS_m = 11/25$$

$$\sigma = 6,5 \text{ mm (1 Std.)}$$

II. Metastasenpatienten

1) Hämoglobin

Bei der Untersuchung der Hämoglobinwerte bei Metastasenpatienten wurde jeweils der erste registrierte Wert nach Auftreten der Metastase berücksichtigt. Die Analyse erfolgte nach denselben Kriterien wie bei den symptomfreien Patienten.

Gegenüber symptomfreien Patienten verlagerte sich der Schwerpunkt in der Verteilung der Hämoglobinwerte deutlich nach unten: Im Bereich zwischen 13,1 und 16,0g % betrugen sie 43 % bei Symptomfreien (Tabelle 2) und 39 % bei Metastasenpatienten; im Bereich zwischen 10g % und 13g % 57 % bzw. 45 %; dafür lagen bei Metastasenpatienten 16 % der Werte im Bereich unter 10g %, wogegen bei Symptomfreien kein Wert die 10g %-Grenze unterschritt. Signifikant erniedrigte Werte mit Hämoglobinkonzentrationen unter 8,5g % konnten in 6 % der Fälle festgestellt werden. Entsprechend war auch der Mittelwert mit 12,4g % kleiner als der Symptomfreier mit 13,1g % (Tabelle 11).

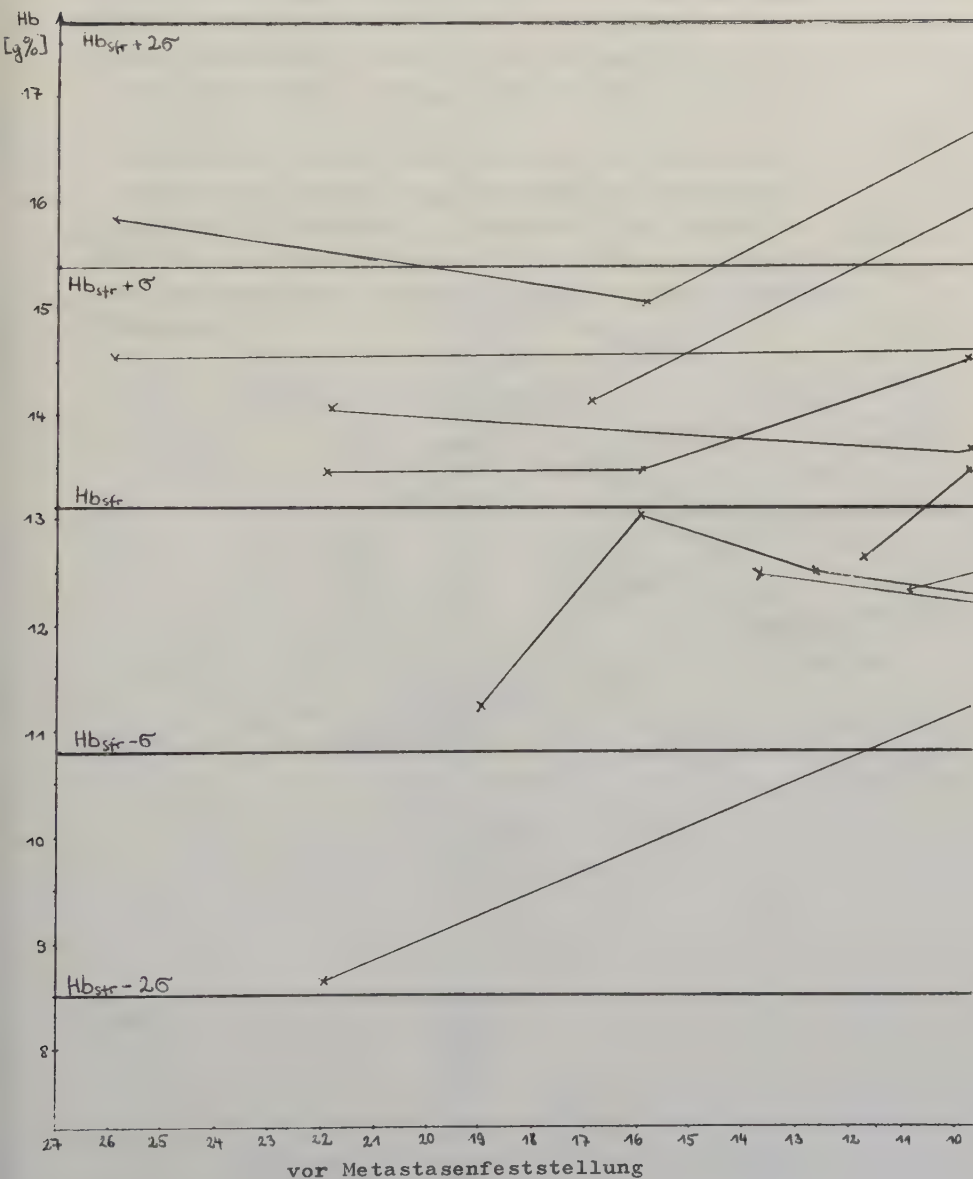
Um die Aussagekraft von Änderungen der Hämoglobinkonzentrationen deutlich zu machen, wurden diese graphisch gegen die Zeit aufgetragen, mit dem Zeitpunkt des Metastasenauftritts als Nullpunkt der Zeitachse (Graphik I), wobei jede Linie die Hb-Werte eines Patienten verbindet. Zur besseren Orientierung wurden der Mittelwert von symptomfreien Patienten, sowie die Standardabweichungen eingetragen.

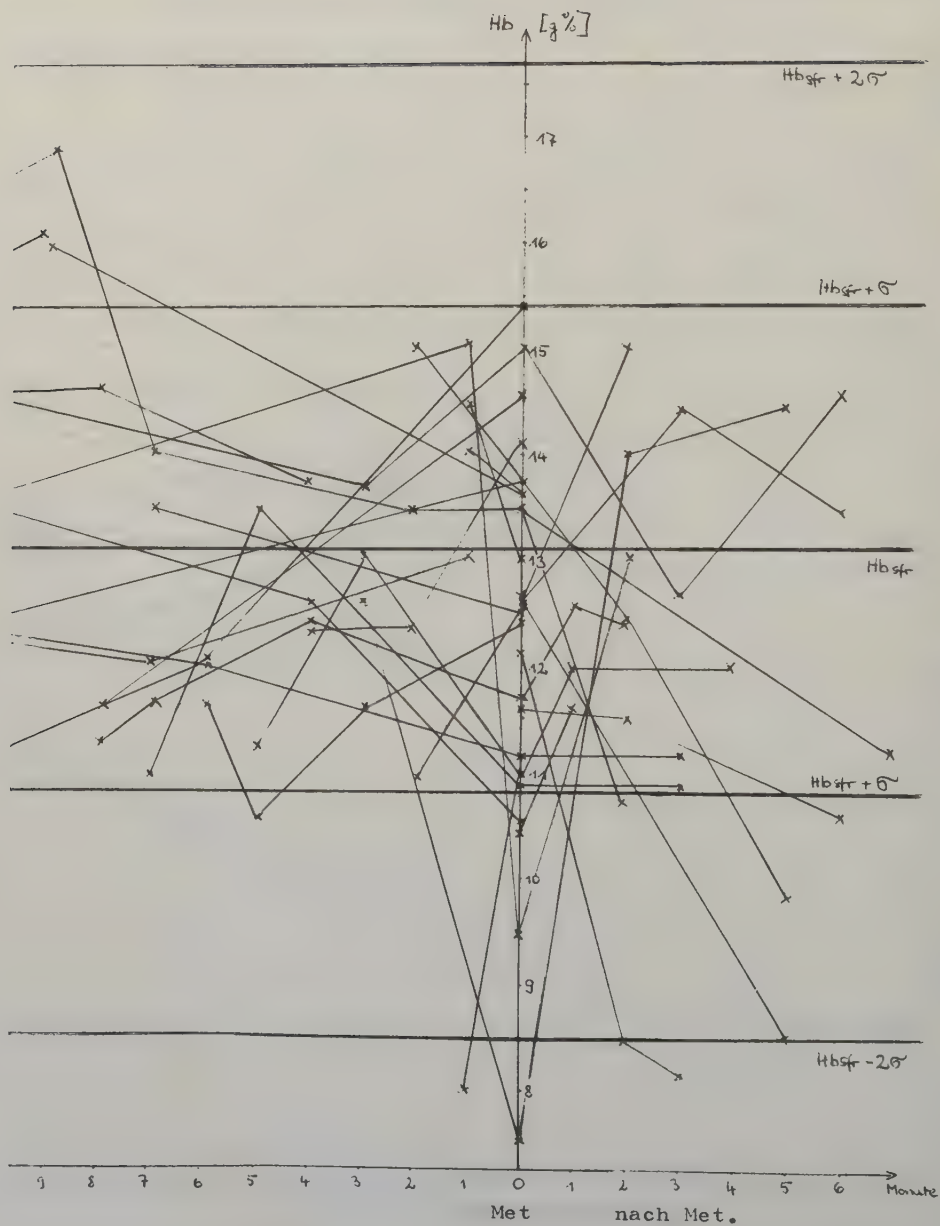
Tabelle 11: Auswertung der Hämoglobinkonzentrationen
zum Zeitpunkt der Metastasenfeststellung
(31 Fälle)

Hb (g%)	Zahl d. Pat.	%
< 10	5	16 %
10 - 15	14	45 %
13,1 - 16	12	39 %
> 16	0	0 %
erhöht > 17,7	0	0 %
erniedrigt < 8,5	2	6 %

$$\text{Hb}_m = 12,4 \text{ g \%}$$

G r a p h i k I: Darstellung der zeitlichen Veränderung
der Hb-Werte bei Metastasenpatienten

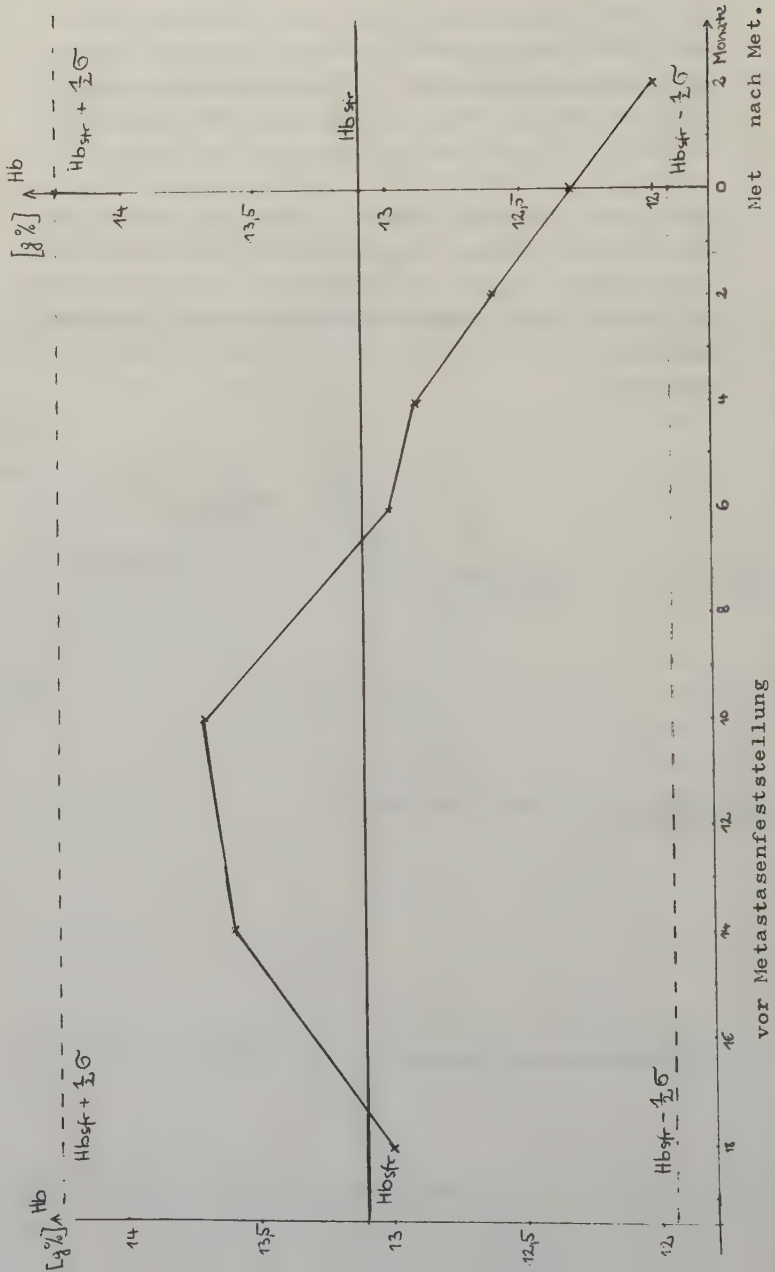




Die Graphik zeigt, daß zwar in der Mehrzahl der Fälle bei Metastasenauftritt eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration erfolgte, daß aber andererseits eine gegenläufige Entwicklung der Hb-Werte keine Seltenheit war und vor allem, daß signifikant erniedrigte Werte nur in geringem Maße vorkamen.

In Graphik II zeigt sich ein Abfall des Hb-Mittelwertes schon einige Monate vor der Manifestation einer Metastasierung. Im Einzelfall sind jedoch oft erhebliche Abweichungen und Schwankungen feststellbar, so daß dieser Aussage keine praktische Bedeutung zukommt.

G r a p h i k II: Darstellung der zeitlichen Veränderung der Hämoglobin-Mittelwert-
kurve bei Metastasenpatienten

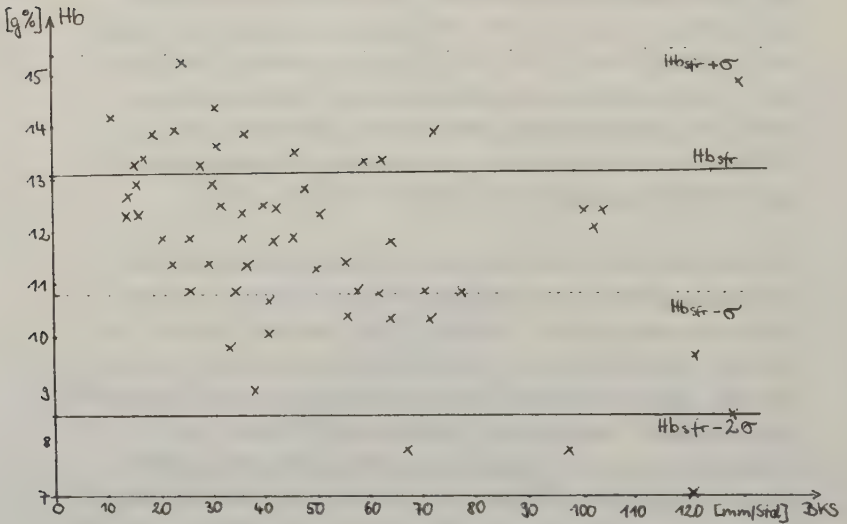


Ergänzend hierzu wurden in Graphik III die Hb-Werte gegen die Blutsenkungen zum Zeitpunkt der Metastasenfeststellung aufgetragen, wobei von der Annahme ausgegangen wurde, daß die BKS als Kriterium für den Grad und den Verlauf der Erkrankung angesehen werden kann (Hyman 1950). Zur Orientierung wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen bei symptomfreien Patienten eingetragen. Die Werte streuten zwar erheblich, trotzdem blieb ein gewisser Zusammenhang beider Wertegruppen erkennbar (Graphik III).

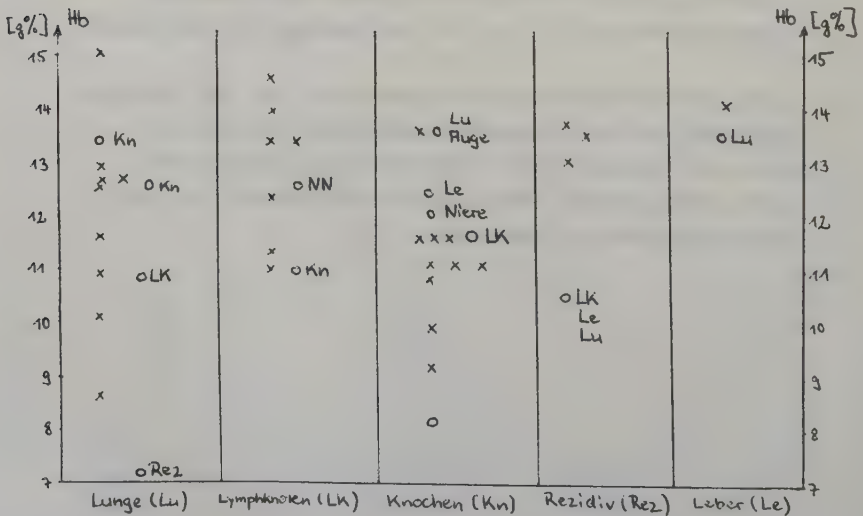
Schließlich soll in Graphik IV eine eventuelle Beziehung zwischen dem Hb-Gehalt und dem Ort der Metastasen dargestellt werden. Die kleinen Kreise bedeuten, daß außer der primären Metastase, die sich aus der Spalte ergibt, in der der Kreis sich befindet, noch weitere Metastasen hinzukommen, deren Lokalisationen durch die jeweils danebenstehenden Abkürzungen bezeichnet wurde. Die Verteilung der Hb-Werte erfolgte danach weitgehend uncharakteristisch, soweit sie überhaupt beurteilt werden konnte. Lediglich bei Knochenmetastasen konnte ein gehäuftes Auftreten von Werten zwischen 11 und 12g % registriert werden. Außerdem schienen Lungenmetastasen teilweise die Hämoglobinkonzentration nur geringfügig zu verändern.

Zusammenfassend muß man feststellen, daß die Aussagemöglichkeiten von Hämoglobingehaltsänderungen in Bezug auf eingetretene Metastasierung beschränkt sind; eine Aussage über eine bevorstehende Metastasierung erscheint unmöglich.

Graphik III: Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Hämoglobingehalt und der BKS bei Metastasenpatienten



Graphik IV: Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Hb und dem Ort der Metastasen



2) Erythrocyten

Bei der Untersuchung des Erythrocytengehalts wurde nur jeweils der Wert berücksichtigt, der bei der Feststellung der Metastase bestimmt worden war. Dabei zeigten 31 % signifikante Erniedrigungen gegenüber 8 % der Mittelwerte symptomfreier Fälle. Dieser Vergleich drückt einen Unterschied aus, der tatsächlich in diesem Maß gar nicht vorhanden war, da infolge der starken Streuung der Werte auch in 46 % der symptomfreien Patienten signifikant erniedrigte Einzelwerte auftraten. Signifikant erhöhte Werte konnten weder bei symptomfreien noch bei Metastasenpatienten festgestellt werden. Die Mittelwerte betrugen bei Frauen 4,0 Mill/mm³ wie bei den symptomfreien und 4,1 Mill/mm³ bei Männern (4,4 Mill/mm³ bei symptomfreien), d.h. daß sogar der Mittelwert noch signifikant erniedrigt war. Die Ursache für dieses etwas verwunderliche Ergebnis liegt darin, daß einige Männer bei Metastasenauftritt mit einer starken Abnahme der Erythrocyten reagierten, während umgekehrt einige Frauen sogar eine Zunahme bis nahe an die obere Signifikanzgrenze aufwiesen (Tabelle 12).

Die graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Erythrocytengehalt und Blutsenkungsgeschwindigkeit verdeutlicht wie weit die Werte streuten. Auf eine Trennung von Männern und Frauen wurde hier verzichtet, da die Streuung bei beiden praktisch gleich war (Graphik V) wie aus der Verteilung der Kreischen (weiblich) und Kreuzchen (männliche Patienten) zu ersehen ist.

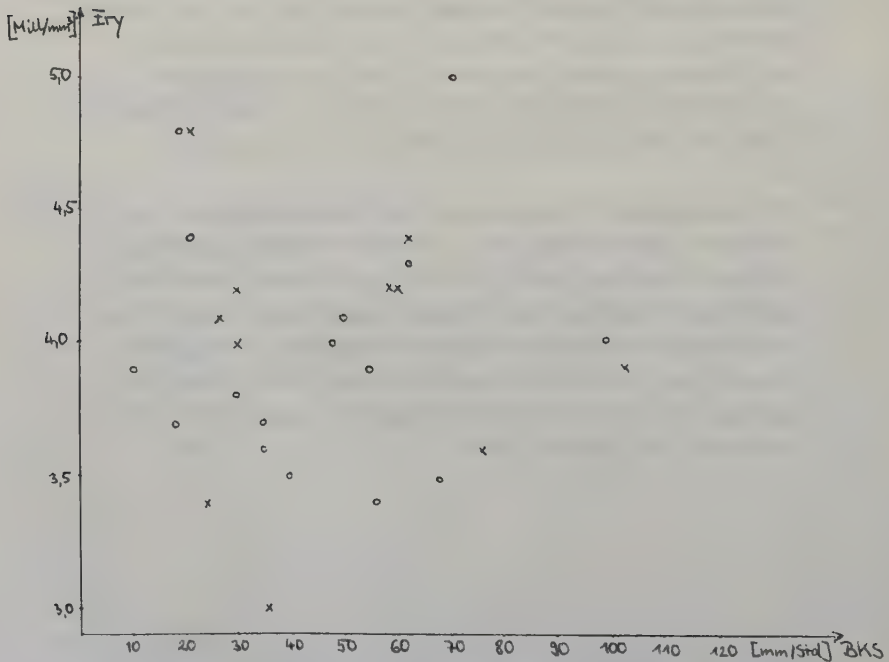
Tabelle 12: Auswertung der Erythrocytenzahlen vom Zeitpunkt des Metastasenauftretts (26 Fälle)

Ery	Fälle	%
♀ < 3,6 Mill. ♂ < 4,2 Mill.	8	31 %
♀ > 5,0 Mill. ♂ > 5,5 Mill.	0	0 %

$$\text{♀ Ery}_m = 4,0 \text{ Mill/mm}^3$$

$$\text{♂ Ery}_m = 4,1 \text{ Mill/mm}^3$$

G r a p h i k V: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Erythrocytengehalt und BKS bei Metastasenpatienten



Zusammenfassend muß man feststellen, daß die Erythrocytenzahlen keine Bedeutung besitzen für die Diagnose eines Metastasenauftretts. Signifikante Tumoranämien mit Extremwerten um 2,5 Mill. Erythrocyten/mm³ traten auch später nur bei foudroyantem Krankheitsverlauf auf.

In Graphik VI wurden der Erythrocytengehalt und die Hämoglobinkonzentration gegeneinander aufgetragen. Es ist offensichtlich, daß diese beiden Parameter relativ gut korrelieren, d.h. daß bei einer Abnahme der Hb-Konzentration eine in etwa proportionale Abnahme der Erythrocytenzahl erfolgte, so daß der Färbeindex fast konstant blieb und es sich daher um annähernd isochrome Änderungen des roten Blutbilds handeln mußte.

Die vergleichende Analyse der Färbekoeffizienten bei symptomfreien und Metastasenpatienten zeigt, daß zwischen deren Mittelwerte und Standardabweichungen praktisch kein Unterschied bestand, das bedeutet, daß es sich bei der oben erwähnten Isochromie um eine Normochromie handelte. Die Mittelwerte betrugen 31,5 $\mu\mu$ bzw. 31,3 $\mu\mu$, die Standardabweichungen 1,05 $\mu\mu$ bzw. 1,07 $\mu\mu$ (Tabelle 13).

Graphik VI: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Hämoglobinkonzentration und dem Erythrocytengehalt bei Metastasenpatienten

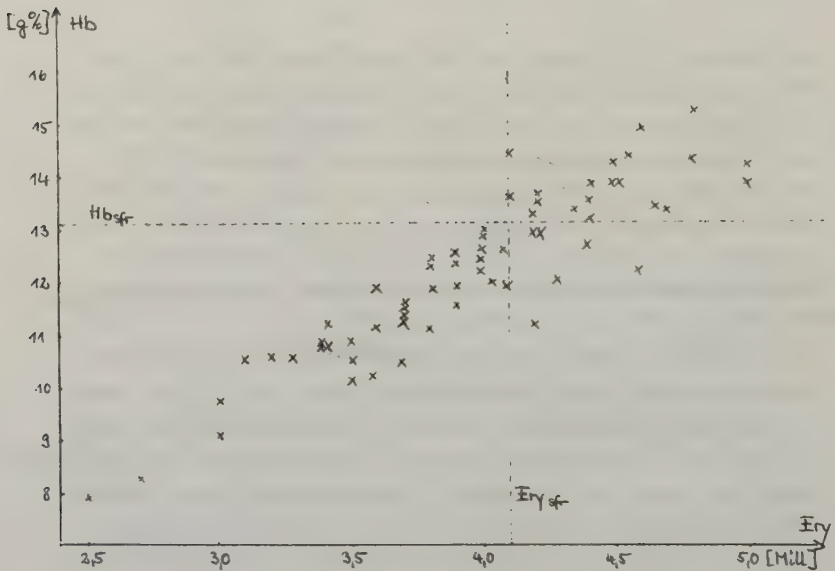


Tabelle 13: Statistische Untersuchung der Färbekoeffizienten bei symptomfreien und Metastasenpatienten

Hb _E	symptomfreie Patienten	Metastasenpatienten
Mittelwert	31,5 $\mu\mu$	31,3 $\mu\mu$
Standardabweichung	1,05 $\mu\mu$	1,07 $\mu\mu$

3) Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Die BKS als der zur Zeit wohl wichtigste Blutwert unter anderem für die Beurteilung eines malignen Tumorgeschehens wurde in mehrfacher Weise analysiert:

- a) Die BKS-Werte wurden aufgeteilt in solche vor Äußerung eines Metastasenverdachts (Tabelle 14), solche bei Metastasenverdacht (Tabelle 15) und solche, die zum Zeitpunkt der Metastasenfeststellung bestimmt worden waren (Tabelle 16). Jede Tabelle wurde nach den gleichen Kriterien aufgebaut, wie dies bei den symptomfreien Patienten geschah. Zusätzlich wurde vermerkt, wieviele Patienten im jeweiligen Zeitraum bzw. zum betreffenden Zeitpunkt bestrahlt wurden.
- b) In einer Graphik wurden die zeitlichen Veränderungen der BKS der einzelnen Fälle dargestellt, bezogen auf den Zeitpunkt der Metastasenfeststellung, was somit einer zusammenfassenden Darstellung der Tabellen 14 - 16 entspricht.
- c) Aus der unter b) ausgeführten Graphik wurde eine Mittelwertkurve der zeitlichen Veränderungen der BKS-Werte konstruiert.
- d) Es wurde untersucht, ob zwischen der BKS und dem Ort der Metastasen ein Zusammenhang besteht.

Bei der Einteilung der BKS-Werte vor Metastasenverdacht ergaben sich - entsprechende Zahlen von symptomfreien Patienten stehen in Klammern dahinter - im Bereich unter 10 mm/Std. und zwischen 10 und 20 mm/Std. je 32 % (je 43 %), wobei je ein Drittel der Fälle

Tabelle 14: Auswertung der BKS vor Äußerung eines
Metastasenverdachts (19 Fälle)

a) Einordnung in Wertebereiche

BKS (mm/Std.)	Zahl d. Patienten	%	RT	in %
< 10	6	52%	2	33 %
10 - 20	6	52%	2	33 %
> 20	7	57%	1	14 %
erhöht > 24	3	16%	1	33 %

$$\text{BKS}_m = 17/36$$

b) Einordnung entsprechend der Strahlen-
therapie (RT)

RT	Zahl d. Pat.	%	BKS _m
ohne RT	14	74 %	18/37
mit RT	5	26 %	15/33

$$\text{BKS}_{rt} = 17/36$$

zu dieser Zeit bestrahlt wurde, im Bereich über 20 mm/Std. 37 % (14 %) mit 14 % Bestrahlung. Signifikant erhöht im Sinne der bei symptomfreien Patienten durchgeführten statistischen Untersuchung mit Werte über 24 mm/Std. waren 16 % (3 %), also fünf Mal soviel wie bei symptomfreien. Logischerweise lag auch der Mittelwert der BKS mit 17/36 über dem bei symptomfreien mit 11/25 (Tabelle 14 a). Ein Unterschied zwischen den BKS-Werten bei bestrahlten und unbestrahlten Patienten ließ sich hier nicht erkennen (Tabelle 14 b).

Zum Zeitpunkt des Metastasenverdachts stellt sich die Analyse der BKS folgendermaßen dar: Nur mehr 19 % wiesen Werte unter 10 mm/Std. auf - sie wurden alle zu diesem Zeitpunkt bestrahlt - zu 38 % lagen die BKS-Werte zwischen 10 und 20 mm/Std., von denen drei Viertel bestrahlt wurden. Es überwogen bereits jetzt mit 42 % die Werte über 20 mm/Std. und signifikant erhöht mit Werten über 24 mm/Std. waren immerhin 38 % der Fälle, eine deutliche Zunahme im Vergleich zu den 3 % erhöhten Werten bei symptomfreien Patienten. Jeder 4. Patient mit Werten über 24 mm/Std. wurde zu dieser Zeit bestrahlt. Selbst der Mittelwert war mit 25/49 bereits signifikant beschleunigt (Tabelle 15 a).

Auffallend war, daß die niedrigen BKS-Werte überwiegend von Patienten mit Strahlentherapie stammten, was dazu führte, daß der Mittelwert von Patienten ohne Radiotherapie mit 31/57 über dem von Patienten mit Bestrahlung lag, der 20/42 betrug (Tabelle 15 b).

Tabelle 15: Auswertung der BKS zum Zeitpunkt des
Metastasenverdachts (21 Fälle)

a) Einordnung in Wertebereiche

BKS (mm/Std.)	Zahl d. Pat.	%	RT	in %
< 10	4	19%	4	100 %
10 - 20	8	38%	6	75 %
> 20	9	42%	2	22 %
erhöht > 24	8	38%	2	25 %

$$BKS_m = 25/49$$

b) Einordnung entsprechend der Radiotherapie
(RT)

RT	Zahl d. Pat.	%	BKS _m
ohne RT	9	43 %	31/57
mit RT	12	57 %	20/42

$$BKS_{rt} = 25/49$$

Zum Zeitpunkt der Metastasenfeststellung lag der Schwerpunkt in der Verteilung der BKS-Werte mit 72 % eindeutig bei den signifikant beschleunigten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeiten. Auch hier fällt auf, daß die wenigen normalen BKS-Werte überwiegend von Patienten mit strahlentherapeutischer Behandlung stammten (Tabelle 16 a). Deshalb lag der Mittelwert der Patienten mit Radiotherapie nur bei 29/51, während der von Patienten ohne Radiotherapie 53/80 betrug (Tabelle 16 b). Beim gesamten Mittelwert ohne Rücksicht auf Bestrahlung ergab die Berechnung einen Wert von 45/69.

Tabelle 16: Auswertung der BKS zum Zeitpunkt der
Metastasenfeststellung (32 Fälle)

a) Einordnung in Wertebereiche

BKS(mm/Std.)	Zahl d. Pat.	%	RT	in %
< 10	1	3 %	1	100 %
10 - 20	8	25 %	5	63 %
> 20	23	72 %	7	30 %
erhöht > 24	23	72 %	7	30 %

$$BKS_m = 45/69$$

b) Einordnung entsprechend der Radiotherapie (RT)

RT	Zahl d. Pat.	%	BKS _m
ohne RT	19	59 %	53/80
mit RT	13	41 %	29/51

$$BKS_m = 45/69$$

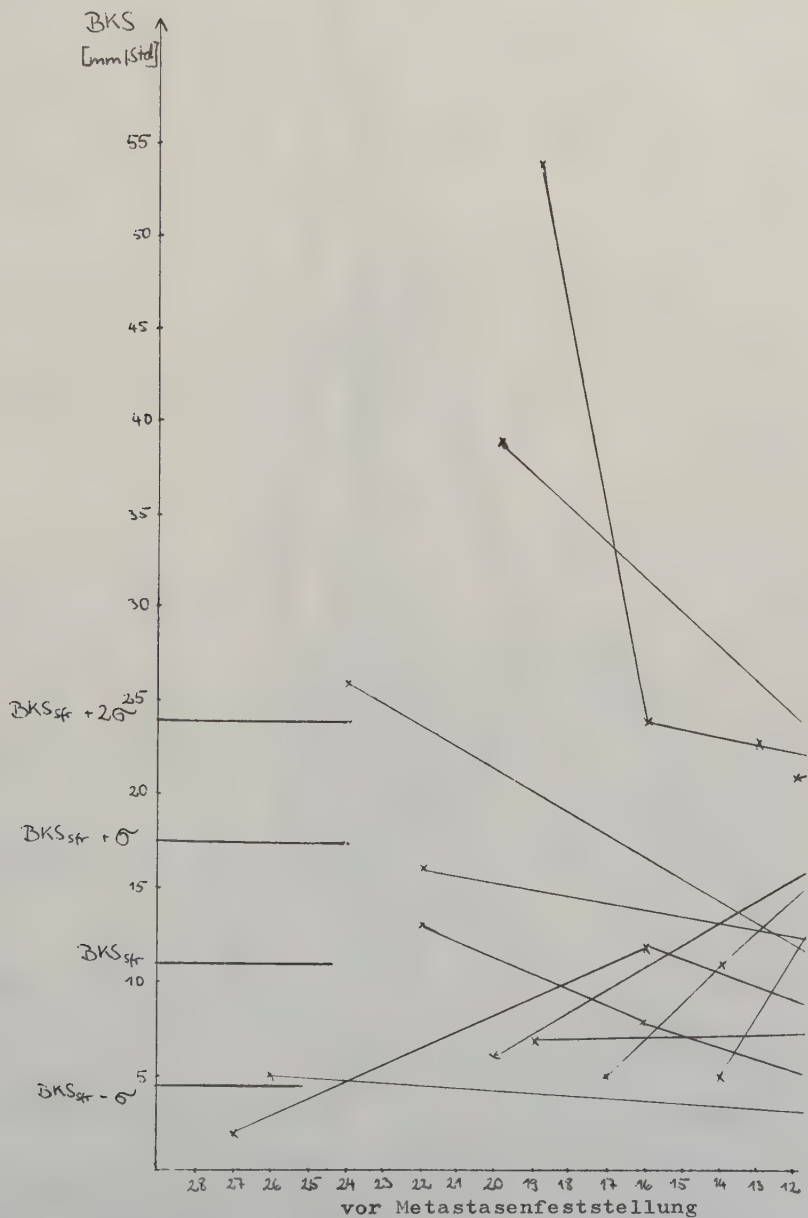
Die Zahlen der oben genannten Tabellen 8 - 10 sind zum Teil in die Graphik VII integriert worden. Sie veranschaulicht die zeitlichen Veränderungen der BKS der einzelnen Patienten mit dem Tag der Metastasenfeststellung als Nullpunkt. Als Hilfslinien wurden der Mittelwert von symptomfreien Patienten und die Standardabweichungen eingetragen. Interessant ist vor allem der Zeitraum vor dem Metastasenauftritt, wobei sich die Frage stellt, ob und wenn ja wann man aus der Entwicklung der BKS auf eine vermutlich bevorstehende Metastasierung schließen oder inwieweit man sie für eine bestimmte Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen kann. Aus der vorliegenden Graphik läßt sich erkennen, daß der weitaus überwiegende Teil der BKS-Werte einige Monate vor dem Metastasenauftritt ansteigt, so daß der erste Teil der Fragestellung mit wenigen Ausnahmen, die fast alle unter dem Einfluß der Strahlentherapie standen (Tabelle 10 a), bejaht werden konnte. Eine sekundäre Erkrankung muß natürlich vorher ausgeschlossen werden, was leider nicht immer mit Sicherheit gelingt.

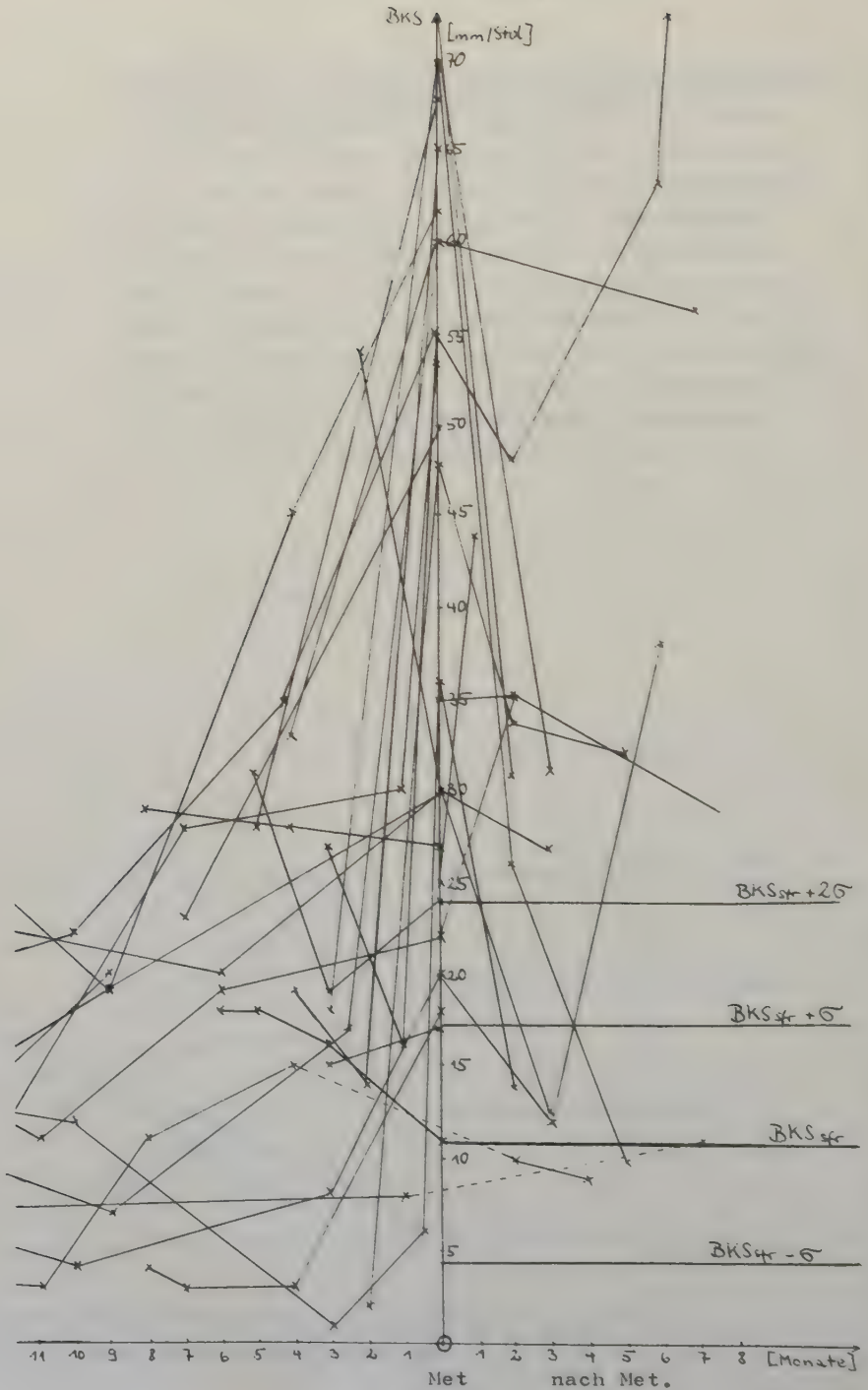
Signifikante Beschleunigung der BKS konnte 1 - 10 Monate vor der Metastasierung verzeichnet werden. 28 % der Werte blieben trotz Metastasierung im Normbereich. Monate nach der Metastasierung kam es vielfach zu einem Absinken der BKS-Werte, eventuell als Folge inzwischen eingeleiteter strahlentherapeutischer Maßnahmen.

Eine bessere Auskunft über den Zeitpunkt des Auftretens signifikant beschleunigter BKS gibt die Mittelwertkurve der BKS-Werte, die aus der oben genannten Graphik konstruiert werden kann.

Sie steigt ab dem 10. Monat vor der Metastasenfeststellung an und erreicht 4 Monate davor die 20 mm/Stden - Marke. Weitere 2 Monate später, also einen Monat vor der Manifestierung von Metastasen lag der Mittelwert bereits bei 32 mm/Std. 2 Monate danach fiel der Mittelwert auf 40 mm/Std. Das bedeutet, daß bei einem Ansteigen der BKS bis zur Signifikanzgrenze (24 mm/Std.) die nächste Untersuchung bei Symptomfreiheit zwischen zwei und drei Monate später erfolgen sollte, um eine eventuell bevorstehende Metastasierung zu verifizieren und entsprechende therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

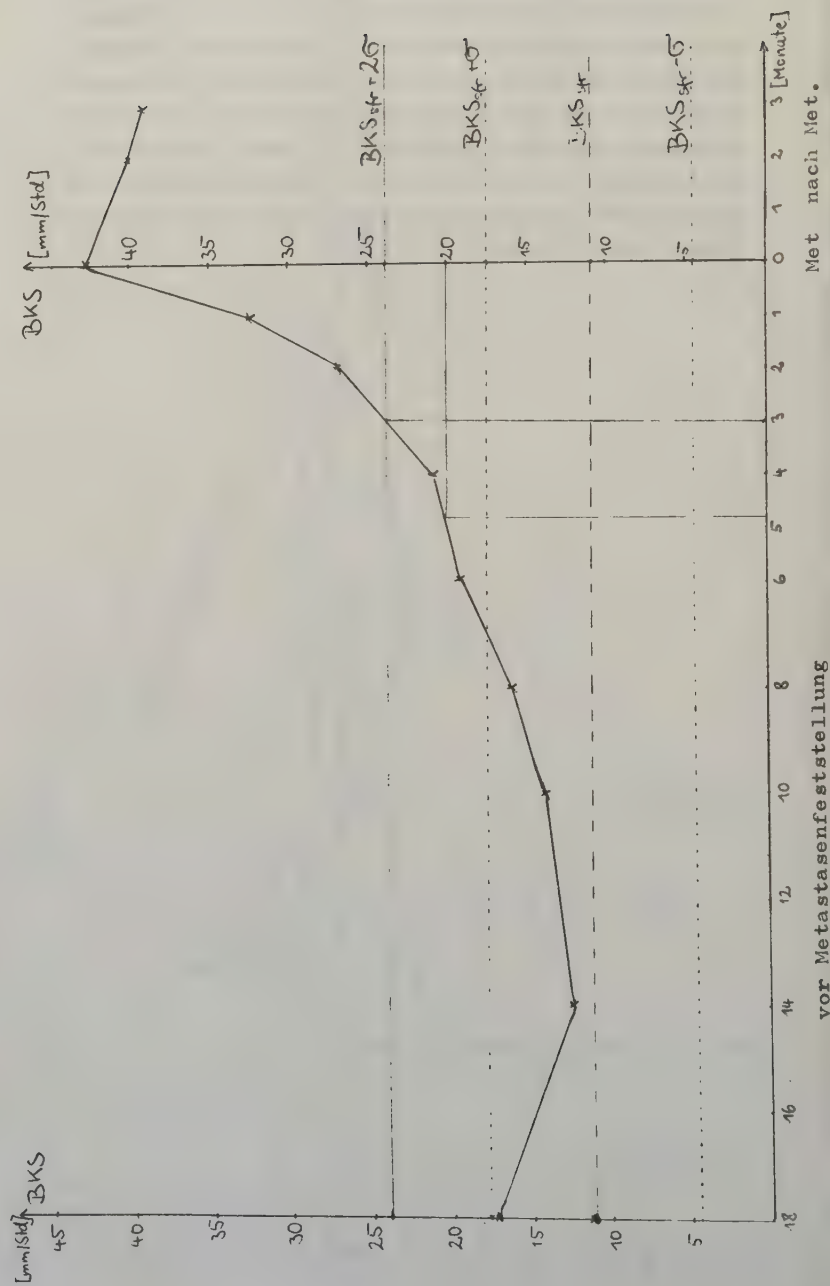
Graphik 7: Darstellung der zeitlichen Veränderungen
der BKS-Werte bei Metastasenpatienten





Befindet sich andererseits die BKS im Normbereich, so wurden in 72 % der Fälle auch in den nächsten drei Monaten keine Metastasen beobachtet. Viertel-jährliche Untersuchungen wären demnach bei signifikant erhöhter BKS anzuraten. Nimmt man wie in der Literatur üblich 20 mm/Std. als obere Normgrenze, so verschieben sich die Untersuchungszeiträume im Mittel etwa um zwei Monate, also von drei auf maximal fünf Monate (Graphik VIII).

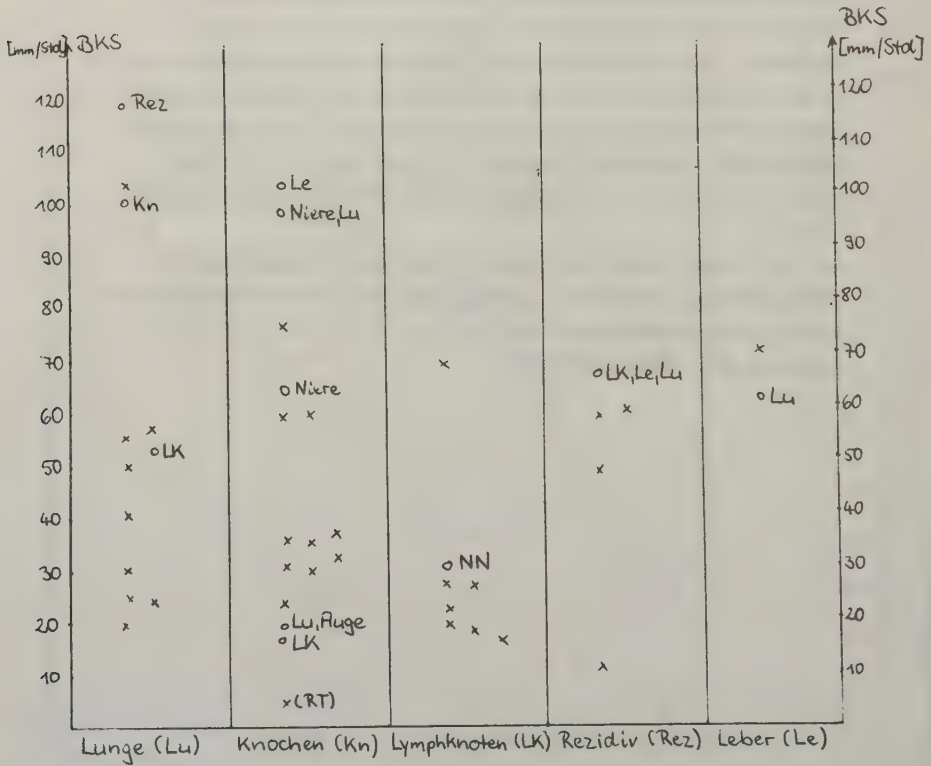
Graphik VIII: Darstellung der zeitlichen Veränderung der Mittelwertkurve der BKS



Graphik IX zeigt, inwieweit die BKS vom Ort der Metastase abhängt, wobei Mehrfachmetastasen durch Kreise gekennzeichnet wurden (analog Graphik IV). BKS-Werte bei Lungenmetastasen verteilten sich danach völlig unspezifisch, Lymphknotenmetastasen schienen im allgemeinen nur eine geringe Beschleunigung zu verursachen, Knochenmetastasen zeigten einen Schwerpunkt von BKS-Werten zwischen 30 und 40 mm/Std. Lebermetastasen und Rezidive waren so selten, daß eine Beurteilung überhaupt nicht möglich war (Graphik IX).

Es ließ sich also in keinem Fall ein signifikanter Zusammenhang erkennen. Lediglich bei Mehrfachmetastasen kann man mit einem weiteren, zum Teil sehr starken Anstieg der BKS rechnen.

Graphik IX: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der BKS und dem Ort der Metastasen



4) Bestrahlung und BKS

Wie erwähnt fiel bei symptomfreien Patienten beim Vergleich der BKS-Werte während und eventuell bis maximal 8 Wochen nach der Bestrahlungszeit mit denen die folgenden Kontrolluntersuchungen auf, daß erstere zum Teil stark erhöht waren und später in den Normbereich zurückkehrten, zum Teil waren sie auch während der Radiotherapie normal oder leicht erhöht und veränderten sich auch nach Abschluß der Bestrahlung kaum. Bei Metastasenpatienten beeinflusste die Radiotherapie anscheinend niedrige BKS-Werte kaum (vergleiche Tabelle 14 b), während sie auf hohe Beschleunigungen einen günstigen Einfluß hatte (vergleiche Tabelle 16 b), wobei auch noch berücksichtigt werden muß, daß es postoperativ stets zu einem Rückgang der BKS kommt.

Zum Ausschluß eines direkten Einflusses der Bestrahlung auf das Blut wurden von 7 Tumorpatienten bei Kontrolluntersuchungen je 2 x 2 ml Blut in Kunststoffspritzen abgenommen und eine Probe mit 1000rad am Telekobaltgerät bestrahlt (Bestrahlungszeit: 3 Minuten). Die Ein- und Zwei-Stunden-Werte zeigten gegenüber dem unbestrahlten Blut des gleichen Patienten keine nennenswerten Unterschiede, eine rein physikalische Beeinflussung der Erythrocyten durch ionisierende Strahlen in dieser Dosierung ist also nicht gegeben (Tabelle 17).

Zum Nachweis eines biologischen Einflusses der Bestrahlung auf die BKS wurden die BKS-Werte vor Beginn der Bestrahlung mit denen während oder kurz nach der Bestrahlung (bis maximal 8 Wochen) ver-

Tabelle 17: Experimentelle Untersuchung über eine direkte Beeinflussung der Erythrocyten durch inonisierende Strahlen

Name des Patienten	Art der Erkrankung	BKS	
		ohne RT	mit RT
K. H.	Hodenteratom	3/10	3/10
P. F.	Mammakarzinom	7/18	6/17
F. R.	Mammakarzinom	46/85	49/85
B. S.	Zungenkarzinom	2/6	1/6
B. M.	Glioblastom	19/46	19/46
K. T.	Mammakarzinom	4/11	4/12
G. P.	Lippenkarzinom	22/50	22/51

glichen. Zu diesem Zweck wurden die vorliegenden Befunde ergänzt durch die Krankenblätter der stationären Patienten und die der Urologischen Klinik in München, in der die meisten Nephrektomien durchgeführt wurden. Dabei erwiesen sich 20 Fälle als auswertbar.

Die BKS-Werte vor der Bestrahlung wurden entsprechend der Untersuchung von Weishaar (1962) in drei Gruppen eingeordnet: geringe Beschleunigungen von 0 - 15 mm/Std., mittlere Beschleunigungen von 16 - 45 mm/Std. und starke Beschleunigungen über 45 mm/Std. Als verändert wurden Abweichungen über 20 % des Ausgangswerts angesehen bei einer Mindestabweichung von 10 mm/Std.

Dabei lagen zwei Fälle vor der Bestrahlung im Normbereich zwischen Null und 15 mm/Std. und wurden durch die Radiotherapie nicht verändert; sieben lagen im Wertebereich zwischen 16 und 45 mm/Std., davon blieben drei unverändert, je zwei verschlechterten bzw. verbesserten sich. Von elf Werten über 45 mm/Std. nahmen sieben signifikant ab, je zwei blieben konstant bzw. beschleunigten weiter (Tabelle 18).

17 der 20 ausgewerteten Fälle betrafen Metastasenpatienten, wobei hier auch einige präoperative Bestrahlungen enthalten sind; lediglich drei Analysen stammten von symptomfreien Patienten. Die Auswertung ergab erwartungsgemäß keinen signifikanten Unterschied in der Strahlenbeeinflussung dieser beiden Patientengruppen, soweit dies überhaupt beurteilbar war.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Mehrzahl der mäßig beschleunigten Ausgangswerte durch die Strahlentherapie nicht beeinflusst wurde. Die restlichen Fälle reagierten scheinbar unspezifisch. Starke Ausgangsbeschleunigungen wurden dagegen überwiegend günstig beeinflusst.

Tabelle 18: Untersuchung des Einflusses der Strahlentherapie auf die BKS (20 Fälle)

Vorwert (mm/Std.)	Zahl d.Pat. Gesamt %	Zahl d. Pat. unverändert	Zahl d.Pat. Besserung	Zahl d.Pat. Verschl.
0 - 15	2 10 %	2	-	-
16 - 45	7 35 %	3	2	2
> 45	11 55 %	2	7	2
Gesamt	20 100 %	7 (35%)	9 (45%)	4 (20%)

5) Einfluß der Bestrahlung auf die Leber

Bei 12 Patienten mit rechtsseitigem Tumor wurden im Anschluß an die postoperative Bestrahlung eine Leberszintigraphie angefertigt und die Serumwerte der alkalischen Phosphatase kontrolliert. In drei Fällen war beides normal. 4 Fälle (33 %) zeigten ein pathologisches Leberscan als reine Bestrahlungsfolge, ein Patient hatte Lebermetastasen und in vier Fällen war nur die alkalische Phosphatase erhöht, wobei ein Patient unter einer Hyperthyreose litt (Tabelle 19). Bei den vier Fällen mit Bestrahlungsfolge war im Leberscan stets ein scharf begrenzter Bezirk mit verminderter Anreicherung zu erkennen, der klinisch keine Beschwerden machte, so daß also insbesondere in keinem Fall aus der Bestrahlung eine lebensgefährliche Leberschädigung resultierte. In einem Fall wurde bereits einen Tag nach Abschluß der Bestrahlung eine Leberszintigraphie angefertigt, in der sich eine deutliche Leberschädigung darstellte, die nach zwei Monaten etwas kleiner wurde. In den anderen Fällen wurden die Leberscans erst zwei, drei bzw. 14 Monate nach Beendigung der Bestrahlung durchgeführt. In den beiden letztgenannten Fällen zeigten eineinhalb bzw. ein Jahr später angefertigte Leberscans keine Veränderungen der Zone mit verminderter Anreicherung.

Zusammenfassend läßt sich vermuten, daß die Schädigung des Leberparenchyms innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Radiotherapie eintritt und daß die im Randgebiet der Zone liegenden nicht irreversibel geschädigten Zellen nach Abschluß der Bestrahlung wieder voll funktionsfähig werden, andere irreversibel geschädigte Zellen jedoch einen gleichbleibenden Bezirk mit verminderter Anreicherung im Leberscan hervorrufen.

Tabelle 19: Einfluß der Bestrahlung auf die Leber bei
rechtsseitigen Hypernephrompatienten
(14 Fälle)

Alkalische Phosphatase Leberszintigramm (LS)	Zahl d. Pat.	Bestrahlungs- folge	Leber- metastasen
Aph normal LS normal	3	-	-
Aph erhöht LS normal	4	-	-
Aph normal LS pathologisch	3	2	1
Aph erhöht LS pathologisch	2	2	-
Gesamt	12	4	1

Aph : Alkalische Phosphatase

LS : Leberszintigramm

6) Alkalische Phosphatase

Bei Metastasenpatienten wurden in 41 % der Fälle erhöhte Serumaktivitäten der alkalischen Phosphatase gefunden mit mehr als 190 mU/ml Serum, wobei bei 73 % der Knochenmetastasen und 25 % der Lungen- und Lymphknotenmetastasen die Werte der alkalischen Phosphatase die Normgrenze überschritten.

In der Vergleichsuntersuchung bei symptomfreien Patienten ergaben sich in 24 % erhöhte alkalische Phosphatasewerte. Damit lag der Prozentsatz bei Metastasenpatienten zwar erwartungsgemäß höher als bei symptomfreien, im konkreten Einzelfall können beim Fehlen anderer möglicher Ursachen jedoch nur weit über die Normgrenze hinausgehende Werte als Zeichen für eine Metastasierung gelten (Tabelle 20).

Tabelle 20: Auswertung der Serumaktivitäten der alkalischen Phosphatase (Aph) bei symptomfreien und Metastasenpatienten (66 Fälle)

Patienten	Gesamtzahl mit Aph	Zahl der Pat. mit erhöhter Aph	in %
Knochenmetastasen	11	8	73 %
Lungen- u. Lymphknotenmetastasen	17	4	25 %
Lebermetastasen	1	0	--
Metastasen insgesamt	29	12	41 %
symptomfrei	37	9	24 %

F Diskussion der Ergebnisse =====

I) Symptomfreie Patienten

Eine detaillierte Diskussion der Einzelergebnisse der Auswertung der Hämoglobinkonzentrationen und des Erythrocytengehalts von symptomfreien Patienten erscheint nicht nötig, da sich fast alle Werte im Normbereich befanden. Bei der BKS liegt die Grenze der Normalwerte Literaturangaben zufolge bei 20 mm/Std. (Hyman 1950, Cox 1970, Warren 1970, Ochsner 1973). Demnach hätten 14 % der symptomfreien Patienten eine erhöhte Blutsenkung; bei der eigenen statistischen Auswertung ergab sich die Normgrenze bei 24 mm/Std., wonach nur 3 % der Patienten eine Beschleunigung aufweisen würden. Daraus ist zu erkennen, daß die meisten nach Literaturangaben signifikant erhöhten Werte nur knapp über 20 mm/Std. lagen und labortechnisch bedingt sein könnten.

Die Diskussion um den Einfluß der Strahlentherapie auf die BKS von symptomfreien Patienten erfolgt aus didaktischen und Vereinfachungsgründen zusammen mit der von Metastasenpatienten.

II) Metastasenpatienten

1) Hämoglobin

Die in der Literatur angegebenen Blutwerte stammten ausschließlich von nicht behandelten Hypernephrompatienten. Ein Vergleich mit den hier vorliegenden Werten nach Nephrektomie und Bestrahlung ist daher nicht möglich.

Wie bereits erwähnt lagen zum Zeitpunkt des Metastasenauftritts 16 % der Hämoglobinwerte unter 10g %, die eigene untere Normgrenze von 8,5g % wurde in 6 % der Fälle unterschritten. Es traten keine Werte über 16g % auf, 84 % der Werte lagen im Normbereich.

Es ist daher nicht möglich, auf Grund der Entwicklung der Hämoglobinwerte auf eine bevorstehende Metastasierung oder die Lokalisation der Metastasen zu schließen.

2) Erythrocyten

Bei Metastasenauftritt sank in 31 % der Fälle der Erythrocytengehalt des Blutes unter die untere Normgrenze. Diese Angabe besitzt daher keinen praktischen Wert, da

- a) die Erythrocytenzahl nicht erkennbar mit dem Grad der Erkrankung korrelierte
- b) wegen der hohen Standardabweichung auch bei 46 % der symptomfreien Patienten Schwankungen bis in den Signifikanzbereich ohne erkennbare Ursache und ohne pathognomische Bedeutung vorkamen.

Der Färbeindex blieb in Übereinstimmung mit Literaturangaben konstant (Montag 1946). Es wurden also nur annähernd normochrome Anämien beobachtet.

3) BKS

Genau wie das Hämoglobin und die Erythrocyten wurde die BKS in der Literatur stets prätherapeutisch bestimmt, so daß ein Vergleich mit den hier ermittelten Werten nicht möglich ist. In unserem Krankengut wurden zum Zeitpunkt der Metastasenfeststellung in 72 % der Fälle beschleunigte BKS-Werte gefunden (vgl. Tabelle 16 a).

Ein Anstieg der BKS zeigte sich im Mittel etwa 3 - 5 Monate vor dem röntgenologischen oder nuklearmedizinischen Nachweis der Metastasen.

4) Einfluß der Bestrahlung auf die BKS

Die Ergebnisse des Einflusses der Strahlentherapie auf die BKS (Tabelle 18) sollen mit denen von Weishaar (1962) verglichen werden (Bestrahlung von nicht operierten Kollumkarzinomen). Dabei fällt auf, daß er im unteren (0 - 15 mm/Std.) und mittleren (16 - 45 mm/Std.) Wertebereich überwiegend zunehmende Beschleunigungen erhält, während in der eigenen Untersuchung die wenigen vorhandenen Werte meist konstant blieben. Bei starken Ausgangsbeschleunigungen konstatierte er in der Mehrzahl der Fälle eine günstige Beeinflussung durch die Bestrahlung, zu einer weiteren Beschleunigung kam es nur mehr in 1/5 der Fälle. Hiermit stimmen die eigenen Angaben gut überein (vgl. Tabelle 18).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein Einfluß der Radiotherapie auf die Blutsenkung wohl nicht völlig geleugnet werden kann, wenn auch die Art der Reaktion im allgemeinen nicht voraussehbar ist, mit Ausnahme der überwiegend günstigen Beeinflussung sehr hoher Beschleunigungen.

Die Gründe für die unterschiedlichen, manchmal widersprüchlichen Angaben bei verschiedenen Autoren liegen wohl in der Vielzahl der Variablen, die hier eine bestimmende Rolle spielen:

Art der Erkrankung, Schwere des Krankheitsbildes, Art und Weise der Bestrahlung, Höhe der Gesamtdosis sowie Disposition und Konstitution des Patienten.

5) Einfluß der Bestrahlung auf die Leber

Im Gegensatz zu Finney (1973) wurden im vorliegenden Krankengut keine schweren oder gar letalen Leberschäden nach postoperativer Bestrahlung von rechtsseitigen Hypernephrompatienten festgestellt. In 4 von 12 Fällen ließen sich leberszintigraphisch zwar scharf begrenzte Bezirke mit verminderter Anreicherung feststellen, die den Allgemeinzustand der Patienten jedoch nicht beeinträchtigten. Damit dürfte feststehen, daß es bei entsprechender Bestrahlungsplanung zu keinen klinisch relevanten Schäden an der Leber kommt. Der Auffassung Finney's, daß die Bestrahlung beim Hypernephrom wertlos sei und wegen schwerer Leberschädigung abzulehnen sei, muß daher widersprochen werden.

6) Alkalische Phosphatase

Untersuchungen über Veränderungen der Serumaktivität der alkalischen Phosphatase bei Metastasenauftritt standen nicht zur Verfügung. Sie war bei Metastasenpatienten in 41 % der Fälle mit mehr als 190 mU/ml Serum (optimierte Standard-Methode) signifikant erhöht, wobei 8 von 11 Knochenmetastasen (73 %) zu einem signifikanten Anstieg der Werte führten, Lungen- und Lymphknotenmetastasen dagegen nur in 4 von 17 Fällen (25 %). Bei symptomfreien Patienten konnten immerhin noch in 24 % erhöhte Aktivitäten nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 13), die vermutlich genetisch bedingt sind (Shreffler 1966).

G Z u s a m m e n f a s s u n g

=====

I. Methode und Fragestellung:

Wir werteten die Befunde von 91 Hypernephrompatienten der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München aus. Dabei wurden die postoperativen Werte der Hämoglobinkonzentrationen, der Erythrocytenzahlen, der alkalischen Phosphatase, sowie der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) bei Patienten mit und ohne Metastasen verglichen, um festzustellen, ob und wenn ja ab wann es möglich ist an Hand der Veränderungen dieser Blutwerte vor dem Auftreten von Metastasen auf eine bevorstehende Metastasierung und eventuell sogar auf deren Lokalisation zu schließen, um daraus die maximalen Abstände zwischen den Kontrolluntersuchungen entnehmen zu können.

Außerdem wurde der Einfluß der Bestrahlung auf die BKS und die Problematik einer Dauerschädigung der Leber nach rechtsseitiger Bestrahlung untersucht.

II. Symptomfreie Patienten

- 1) Die Auswertung der mittleren Hämoglobinkonzentration pro Fall ergab bei symptomfreien Patienten ein völlig normales Bild: Der Mittelwert betrug 13,1g %, signifikant erhöhte oder erniedrigte Werte waren nicht vorhanden.
- 2) Bei den Erythrocytenzahlen waren zwar 92 % der Mittelwerte im Normbereich und nur 8 % erniedrigt, aber durch die starken Schwan-

kungen des Erythrocytengehalts waren in 46 % der Fälle Einzelwerte signifikant erniedrigt, jedoch nur in 3 % Einzelwerte signifikant erhöht.

- 3) Die BKS befand sich in 86 % im Normbereich unter 20 mm/Std., über 20 mm/Std. lagen also 14 %, 24 mm/Std., die selbst ermittelte obere Signifikanzgrenze, wurde nur in einem Fall (3 %) bei ungeklärter Ätiologie überschritten.
- 4) Die Serumaktivität der alkalischen Phosphatase war bei symptomfreien Patienten in 24 % erhöht, wobei bei der konventionellen Bestimmungsmethode der Normbereich bis 69 mU/ml Serum reichte und nach Umstellung auf die optimierte Standard-Methode Aktivitäten bis 190 mU/ml Serum als normal galten.

III. Metastasenpatienten

- 1) Die Hämoglobinwerte zeigten zwar durchschnittlich schon vor dem Metastasenauftritt eine stetige leicht fallende Tendenz, in den Einzelfällen waren die Veränderungen aber derart variabel, daß eine Vorhersage einer Metastasierung nicht möglich war. Zum Zeitpunkt der Metastasierung konnte der Hämoglobingehalt in 16 % Anhaltspunkte liefern, zumeist fielen die Hämoglobinwerte erst Monate nach erfolgter Metastasierung ab.

Ein Zusammenhang zwischen der Hämoglobinkonzentration und dem Ort der Metastasen konnte nicht festgestellt werden.

- 2) Auch die Erythrocytenzahlen waren als Hinweis auf eine Fernmetastasierung nicht geeignet. Der Färbeindex blieb aber erstaunlich konstant, da der Erythrocytengehalt synchron mit der Hämoglobinkonzentration schwankte, nur stärker, so daß sich die Schwankungen zum großen Teil kompensierten und praktisch nur normochrome Anämien auftraten.
- 3) Die BKS zeigte ab dem 10. Monat vor der Metastasierung sowohl durchschnittlich, wie auch in den meisten Einzelfällen einen Anstieg, der im Mittel allerdings erst 5 Monate später die 20 mm/Std.-Marke überschritt. In den Einzelfällen wurde diese Marke zwischen 9 und 1 1/2 Monaten vor der Metastasierung erreicht. 3 Monate davor betrug die mittlere BKS 24 mm/Std. Von hier ab kam es zu einem raschen Anstieg der BKS, die im Durchschnitt bei Metastasenauftritt 42 mm/Std. erreichte, wobei 28 % der Werte, meist bei gleichzeitiger Bestrahlung, sogar unter 20 mm/Std. lagen. Man könnte daher an Hand der Entwicklung der Blutsenkungswerte im allgemeinen beurteilen, ob in den nächsten 3 - 5 Monaten (je nach Normgrenze) wahrscheinlich eine Metastase auftreten wird oder nicht. Die Kontrolluntersuchungen sollten also in den genannten Zeitabständen erfolgen. Es ist zu berücksichtigen, daß es bei gleichzeitiger Strahlenbehandlung zu einer Veränderung der BKS kommen kann.
- Bei der Untersuchung des Einflusses der Strahlentherapie auf die BKS waren in den Bereichen von 0 - 15 mm/Std. und 16 - 45 mm/Std. jeweils die Mehrzahl der Ausgangswerte unbeeinflusst geblieben, soweit sie überhaupt beurteilt werden konnten.

Bei Anfangswerten über 45 mm/Std. konnten überwiegend Verlangsamungen festgestellt werden, so daß in Übereinstimmung mit Weishaar (1962) von einem günstigen Einfluß der Strahlenbehandlung auf hohe BKS-Werte gesprochen werden kann. Ein Zusammenhang zwischen der BKS und dem Ort der Metastasen ließ sich nicht nachweisen. Klinisch manifeste Metastasen in mehreren Organen führten fast immer zu einer weiteren Zunahme der BKS.

- 4) Leberszintigraphisch konnte in 4 von 12 Fällen von rechtsseitigen Hypernephromen nach Bestrahlung eine verminderte Anreicherung in einem scharf begrenzten Bezirk nachgewiesen werden, ohne daß dabei klinische Erscheinungen auftraten. Nach Abschluß der Bestrahlung kam es zu einer sichtbaren Verkleinerung des Bezirkes, der nach etwa zwei Monaten seine endgültige Größe erreicht hatte.
- 5) Eine erhöhte Serumaktivität der alkalischen Phosphatase konnte in 41 % der Patienten mit Metastasen festgestellt werden, wobei 73 % der Knochenmetastasen und 25 % der Lungen- und Lymphknotenmetastasen zu einem signifikanten Anstieg der Phosphatasewerte führten. 24 % der Patienten hatten auch ohne Anhalt für eine Metastasierung eine erhöhte alkalische Phosphatase.

H L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s
=====

- 1) Arner O. Renal adenocarcinoma. Symptoms and signs
 v. Schreeb T. Acta Chir. Scand. 132, 1966, 348
- 2) Barnard H. Polycythemia and renal carcinoma
 Brit. M.J. 1, 1961, 1214
- 3) Bauer K. Das Krebsproblem 1, 49
 Springer-Verlag 1963
- 4) Berger L. Systematic manifestations of hypernephromas:
 Sinkoff M. a review of 273 cases
 Amer. J. Med. 22, 1957, 791
- 5) Boeminghaus H. Urologie I, 219
 Banaschewski-Verlag 1971
- 6) Böttiger L. Renal carcinoma. An attempt to correlate
 Blanck C. symptoms and findings with the histo-
 v. Schreeb T. pathologic picture
 Acta.Med. Scand 180, 1966, 329
- 7) Brod J. Die Nieren 900
 Verlag Volk u. Gesundheit 1964
- 8) Campbell M. Urology 2nd edit. Philadelphia
 W. Saunders Company vol 3, 1963
- 9) Chandler F. Anemia in chickens with a transplantable
 Fletcher O. lymphoid tumor
 Cancer Research 32 II, 2160, 1972
- 10) Cox C. Lacy S. Renal adenocarcinoma: 28-year review
 Montgomery W. with emphasis on rationale and feasibility
 Boyce W. of preoperative radiotherapy
 J.Urol. 104, 1970, 53
- 11) Damon A. Polycythemia and renal carcinoma
 Holub D. Americ. J. Med. 25, 1958, 182
 Melicow M.
 Uson A.
- 12) Fagan W. Successful treatment of inoperable
 Clark C. hypernephroma in childhood
 J. Urol. 103, 1970, 652
- 13) Finney R. The value of radiotherapy in the
 treatment of hypernephroma - a
 clinical trial
 Brit. J. Urol. 45, 258, 1973
- 14) Flocks R. Malignant neoplasmas of the kidney:
 Kadesky M. an analysis of 353 patients followed
 five years or more
 J. Urol. 79, 1958, 196

- 27) Montag C. Über die Wirkung fraktioniert
verabreichter hoher Strahlen-
mengen auf Bluteiweißkörper und
ihre Bedeutung für den Allgemein-
zustand
Strahlentherapie 77, 1948, 305
- 28) Murphy G. Clinical manifestations and
Fishbein R. cytology of hypernephromas
J. Urol. 85, 1961, 483
- 29) Ochsner M. Renal cell carcinoma: five year
followup study of 70 cases
J. Urol. 93, 1965, 361
- 30) Ochsner M. Renal cell carcinoma: review of
Brannan W. 26 years of the Ochsner Clinic
u.a. J. Urol. 110, 1973, 643
- 31) Paul D. Zur Prognose der bösartigen
Nierengeschwülste unter besonderer
Berücksichtigung der Anamnesedauer
Ztschrft. f. Urol. 1967, 459
- 32) Pinals R. Medical aspects of renal carcinoma
Krane S. Postgrad. Med. J. 38, 1962, 507
- 33) Pohle zitiert nach Montag C.
Über die Wirkung fraktioniert
verabreichter hoher Strahlen-
mengen auf Bluteiweißkörper und
ihre Bedeutung für den Allgemein-
zustand
Strahlentherapie 77, 1948, 305
- 34) Riches E. New growths of the kidney and
Griffiths J. ureter
Thrackray A. Brit. J. Urol. 23, 1951, 297
- 35) Risse zitiert nach Montag C.
Über die Wirkung fraktioniert
verabreichter hoher Strahlen-
mengen auf Bluteiweißkörper und
ihre Bedeutung für den Allgemein-
zustand
Strahlentherapie 77, 1948, 305
- 36) Robson Ch. The results of radical nephrectomy
Churchill B. for renal cell carcinoma
Anderson W. J. Urol. 101, 1969, 297
- 37) Sherman D. A new spontaneous Hamster
Rigby P. carcinoma associated with
a positive Erythroagglutination
Reaction and anemia
Cancer Research 23 II, 1963, 1689, 1963

- 38) Shreffler D. Genetic studies of blood group-associated variations in a human serum alkaline phosphatase
Blood 27, 1966, 144
- 39) Skinner G. The surgical treatment of renal cell carcinoma
Vermillion C. J. Urol. 107, 1972, 705
Colvin R.
- 40) Staehler W. Klinik und Praxis der Urologie I, 747
Georg Thieme-Verlag 1959
- 41) Straube K. Walther H. Untersuchungen zur Trennung
karzinom- und entzündungsbedingter
Senkungsbeschleunigungen von
Humanerythrocyten nach der Methode
von Gross und Mitarbeiter
Das Dt. Gesundheitswesen 25, 685,
1970
- 42) Warren W. The changing concept of hypernephroma
Kelalis P. J. Urol. 104, 1970, 376
Utz. D.
- 43) Weber H. Das Hypernephrom
Ztschrift. f. Urol. 1962, 631
- 44) Weishaar J. Klinische Beobachtungen bei der
Losgar W. Bestrahlung von Patientinnen mit
Kollumcarcinom unter besonderer
Berücksichtigung von Blutstatus
und Gewicht
Strahlentherapie 118, 1962, 538

L e b e n s l a u f

Name: Otto Frank
Vater: Anton Frank
Mutter: Maria Frank, geb. Huber
Geboren: 04. November 1950 in München
Schule: 1957 - 1962 Volksschule am Dom-Pedro-Platz
in München
1962 - 1971 Rupprecht-Gymnasium in München
19.6.1971 Reifeprüfung am Rupprecht-
Gymnasium
Studium: SS 1972 - WS 1976/77 an der Ludwig-Maximil-
lians-Universität in München
13.7.1977 Staatsexamen in München

